

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Année Scolaire 1941-1942 — N° 27

Travail du Service des Contagieux et du Laboratoire de Bactériologie
de l'Hôpital Desgenettes

L'hémobactérioscopie directe
après scarification de la peau saine
ou des lésions purpuriques
au cours des méningococcémies
Son intérêt diagnostique et pathogénique

THÈSE

PRÉSENTÉE

à la FACULTE de MÉDECINE et de PHARMACIE de LYON

et soutenue publiquement le 15 Décembre 1941

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Jacques CAPDEVILLE

Elève de l'Ecole du Service de Santé Militaire

Né le 11 Janvier 1916, à BOURG-LES-VALENCE (Drôme)



LYON

BOSC Frères M. & L. RIOU

IMPRIMEURS-ÉDITEURS

42, Quai Gailleton, 42

—
1941

**L'hémobactérioscopie directe après scarification
de la peau saine ou des lésions purpuriques
au cours des méningococcémies
Son intérêt diagnostique et pathogénique**



Digitized by the Internet Archive
in 2026

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Année Scolaire 1941-1942 — N° 27

Travail du Service des Contagieux et du Laboratoire de Bactériologie
de l'Hôpital Desgenettes

L'hémobactérioscopie directe
après scarification de la peau saine
ou des lésions purpuriques
au cours des méningococcémies
Son intérêt diagnostique et pathogénique

THÈSE

PRÉSENTÉE

à la FACULTE de MÉDECINE et de PHARMACIE de LYON

et soutenue publiquement le 15 Décembre 1941

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Jacques CAPDEVILLE

Elève de l'Ecole du Service de Santé Militaire

Né le 11 Janvier 1916, à BOURG-LES-VALENCE (Drôme)



LYON

BOSC Frères M. & L. RIOU

IMPRIMEURS-ÉDITEURS

42, Quai Gailleton, 42

1941

PERSONNEL DE LA FACULTE

Doyen honoraire	M. L. HUGOUNENQ.
Doyen	M. J. JEPINE.
Assesseur	M. A. MOREL.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. LANNOIS, HUGOUNENQ, PIC, CONDAMIN, PAVIOT,
NICOLAS, VILLARD, NOVE-JOSSERAND, TIXIER, COLLET, GAYET, CLUZET,
BERARD, COURMONT, GUIART, PIERY, VORON, CADE, THEVENOT Léon.

PROFESSEURS

Cliniques médicales	MM. FROMENT.
Cliniques chirurgicales	SAVY.
Clinique obstétricale et Accouchements	PATEL.
Clinique ophtalmologique	SANTY.
Clinique dermatologique et syphiligraphique	X...
Clinique neurologique et psychiatrique	BONNET.
Clinique médicale infantile	FAVRE.
Clinique gynécologique	LEPINE J.
Clinique d'oto-rhino-laryngologie	MOURIQUAND.
Clinique urologique	COTTE.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	REBATTU.
Clinique et prophylaxie de la tuberculose	CIBERT.
Clinique des maladies infectieuses	TAVERNIER.
Physique biologique, Radiologie et Physiothérapie	DUFOUT.
Chimie biologique et médicale	CHALIER J.
Chimie organique et Toxicologie	PONTHUS.
Matière médicale et Botanique	FLORENCE.
Parasitologie et Histoire naturelle médicale	MOREL.
Anatomie	MANCEAU.
Histologie	GARIN.
Physiologie	LATARJET.
Pathologie interne	POLICARD.
Pathologie générale et thérapeutique	HERMANN.
Anatomie pathologique	CORDIER.
Chirurgie opératoire	X...
Médecine expérimentale et comparée et Bactériologie	MARTIN J.-F.
Médecine légale	SANTY.
Hygiène	ARLOING (F.).
Pharmacie et Pharmacologie	MAZEL.
Hydrologie thérapeutique et Climatologie	ROCHAIX.
	LEULIER.
	GATÉ.

PROFESSEUR TITULAIRE SANS CHAIRE

Chargé d'un cours d'Embryologie	M. NOEL
---------------------------------------	---------

AGREGES

MM.	MM.	MM.	MM.
GABRIELLE	P. RAVAUULT	CLAVEL	FROMENT (R.).
CHAMBON	PIGEAUD	LEVRAT	MARTIN (P.-E.).
REVOL	CROIZAT	BANSSILLON	MOUINER-KUHN
ENSELME	DELORE	MALLET-GUY	BROUSSY
SEDALLIAN	JOSSERAND	ROMAN	PIFFAULT
KREYSSEL	MORIN	PEYCELON	
DE ROUGE-MONT	BERTRAND	JOURDAN	

EXAMINATEURS DE LA THESE

MM. ARLOING, *président* ; CHALIER, *assesseurs*
THÉVENOT Léon et JOSSERAND.



La Faculté de Médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.

A LA COMPAGNE CHERIE QUE J'AI PERDUE
A SA VIVANTE IMAGE : NOTRE FILS

A MA MERE, A MON PERE

AUX MIENS

A LA MEMOIRE DE MES CAMARADES

MORTS AU CHAMP D'HONNEUR

A Monsieur le Professeur F. ARLOING
Chevalier de la Légion d'honneur

Qui a bien voulu accepter la présidence de cette thèse.

A MES JUGES

A Monsieur le Médecin Commandant SOHIER
Professeur agrégé du Val-de-Grâce

Après nous avoir proposé le sujet de cette thèse, il nous a guidé et aidé de la manière la plus complète dans son élaboration. Qu'il veuille bien trouver ici la certitude d'une reconnaissance et d'un attachement que ne saurait exprimer la phrase trop rituelle d'une dédicace.

A Monsieur
le Médecin Lieutenant-Colonel HUGONOT
*Directeur adjoint de l'Ecole du Service
de Santé Militaire*

A MES MAITRES CIVILS ET MILITAIRES

A MES CHEFS

L'hémobactérioscopie directe après scarification
de la peau saine ou des lésions purpuriques
au cours des méningococcémies
Son intérêt diagnostique et pathogénique

INTRODUCTION

Un jeune homme robuste, âgé de 20 ans, est atteint brusquement d'un purpura infectieux, entraînant sa mort moins de 30 heures après l'apparition des premiers symptômes. Cette fin brutale ne devait pas manquer de surprendre le médecin qui l'avait examiné, puis envoyé à l'hôpital, et plus encore la famille qui, bien que prévenue rapidement devait, à son arrivée, se trouver en présence d'un cadavre. Or, l'origine de ce purpura infectieux ne put être établie, du vivant du malade, que grâce à l'examen d'un simple frottis de sang coloré dans lequel on trouva des diplocoques ayant la morphologie du méningocoque.

Telle est, brièvement résumée, l'observation que nous avons pu recueillir dans le Service des Contagieux de l'Hôpital Desgenettes, comparable d'ailleurs à plusieurs cas retrouvés dans la littérature médicale, et qui, sur les conseils de M. le Docteur Sohier, Professeur agrégé du Val-de-Grâce, nous a conduit à re-

chercher les modalités du diagnostic des méningococcémies et, en particulier, de leurs formes pures ou plus exactement « cliniquement pures », afin de préciser quelle était la place qui pouvait être donnée à l'examen direct du sang parmi les méthodes susceptibles de conduire à un diagnostic étiologique précis de ces affections.

Sans doute, il ne s'agit pas là d'une méthode nouvelle. Elle fut proposée il y a déjà longtemps, sinon pour les méningococcémies, du moins pour les diverses septicémies, à une époque où l'hémoculture était inconnue. Mais l'ensemencement du sang devait rapidement la faire passer au second plan, et tout au plus signalait-on dans quelques observations, les résultats fournis par l'examen du sang. Toutefois, quelques auteurs indiquaient qu'il pouvait s'agir là d'un procédé utile.

Or, à la lecture des faits publiés, il apparaît que le diagnostic des méningococcémies, surtout lorsqu'elles ne sont pas précédées de localisation méningée, n'est pas toujours exempt de difficultés.

Et cependant, on ne saurait nier l'importance de l'établissement d'un diagnostic étiologique précis en matière d'infection méningococcique. De lui dépend la mise en œuvre d'une thérapeutique qui, actuellement, plus encore qu'à l'époque où l'on n'employait que les sérums spécifiques, ne saurait souffrir aucun retard. On sait, en effet, que l'efficacité de la sulfamidothérapie est fonction, surtout dans les formes

suraiguës de l'infection, de la précocité avec laquelle le malade peut en bénéficier.

De lui dépend aussi l'application de mesures prophylactiques qui, en tout milieu, mais surtout dans une collectivité, doivent être réalisées rapidement, sous peine de voir la méningococcie faire de nouvelles victimes.

Enfin, il n'est pas jusqu'aux problèmes médico-légaux parfois complexes, que ne manque pas de poser la constatation d'une mort rapide qui ne doivent trouver une solution dans la mise en évidence d'un agent pathogène qui, méconnu, peut laisser subsister des doutes sur la valeur des soins donnés au malade ou sur les causes qui ont déterminé la mort.

Aussi, après avoir rappelé en détail l'observation qui a servi de point de départ à ce travail, nous nous proposons d'étudier les méthodes de diagnostic des méningococcémies en clinique et au laboratoire. Nous rechercherons quelle est la valeur de l'examen direct du sang, que M. le Professeur Sohier propose de désigner par le terme d' « hémobactérioscopie directe », comparée à celle des autres méthodes connues et en particulier à celle de l'hémoculture. Nous nous efforcerons ensuite et après avoir rappelé l'histopathologie des septicémies à type de purpura infectieux, d'en expliquer la pathogénie, et surtout de préciser les raisons pour lesquelles l'hémoculture peut se trouver éventuellement défailante ou de valeur inférieure à l'examen direct.

Nous tenterons alors de dégager la valeur pratique en thérapeutique, prophylaxie et médecine légale, d'un procédé anciennement connu mais qui n'a peut-être pas en pratique courante la place qu'il mérite.

OBSERVATION

Le jeune F..., appartenant à un groupement de jeunesse, entre au Service des Contagieux de l'hôpital Desgenettes le 28 janvier à 11 h. 30. Son état est particulièrement grave. Assez agité mais plutôt euphorique, le malade demande avant tout qu'on le réchauffe; en fait, il présente un refroidissement des extrémités des membres, de la cyanose du visage et des membres supérieurs. On constate sur tout le corps des taches purpuriques de teinte violet foncé allant de la dimension d'une pièce de 0 fr. 50 à celle d'une pièce de 2 francs; certaines même sont de dimension supérieure. Il n'y a pas d'hémorragies des muqueuses.

La température est à 37°9, le pouls est imperceptible; la tension artérielle ne pouvait être prise, aucune oscillation n'étant décelable au sphygmotensiomètre. L'auscultation du cœur permettait de compter 136 battements par minute, réguliers mais assourdis. On ne constatait aucun signe clinique de lésions broncho-pulmonaires. Les volumes du foie et de la rate n'étaient pas modifiés. Le sujet émettait un peu d'urine trouble. Un examen du système nerveux ne révélait aucun trouble notable à l'exception d'une très légère raideur de la nuque et d'une ébauche de

Kernig, bien que le malade n'accusât aucune céphalée. Interrogé sur les conditions dans lesquelles avait évolué l'affection qui l'amenait à l'hôpital, le malade donnait toutes précisions sur l'évolution de sa maladie et celles-ci paraissaient conformes aux indications données sur le billet d'hôpital.

En parfaite santé encore l'avant-veille de son hospitalisation, il ne s'était présenté à la visite médicale du Groupement de Jeunesse, que le 27 janvier vers 10 heures, exactement 25 heures avant son hospitalisation. Il avait alors quelques frissons, une céphalalgie violente et on constatait une élévation de température à 41°8. Par la suite il aurait eu des céphalées violentes qui d'ailleurs, n'existaient plus au moment de l'entrée à l'hôpital. Le médecin qui l'envoyait avait porté le diagnostic d'encéphalite aiguë.

Peu après son arrivée le malade était réchauffé; il recevait deux injections de solu-camphre et deux injections intra-musculaires de 0 gr. 50 de sulfamidopyridine (Dagenan); on donnait également 15 gouttes d'ouabaïne.

Les recherches suivantes furent effectuées :

Hémoculture en bouillon-ascite et en ballon de Jaubert (aéro-anaérobiose); une ponction lombaire était également pratiquée, bien plus d'ailleurs en raison des anamnestiques que des constatations cliniques faites à l'entrée. Elle donnait cependant issue à un liquide trouble contenant 450 éléments au mm³ dont 67 % de polynucléaires, 23 % de lymphocytes, 10 % de cellules endothéliales. Un examen direct

pratiqué aussitôt ne révélait aucun germe. Le liquide était ensemencé 30 minutes après son prélèvement en gélose-ascite et gélose de Lewinthal.

Un examen du sang recueilli au lobule de l'oreille, en peau saine, et pratiqué surtout à ce moment dans le but de s'assurer que le malade n'était pas atteint d'une hémopathie avec purpura, permettait de faire les constatations suivantes :

Numération des éléments :

Hématies : 3.700.000.

Leucocytes : 50.000.

Un frottis de sang, coloré au Giemsa, faisait apparaître d'importantes modifications de la formule leucocytaire :

Polynucléaires neutrophiles 56 % (dont certains altérés);

Polynucléaires neutrophiles jeunes (à noyau peu lobé) 17 %;

Métamyélocytes neutrophiles 4 %;

Polynucléaires éosinophiles 1 %;

Lymphocytes et moyens mononucléaires 4 %;

Monocytes typiques 4 %;

Cellules atypiques de la lignée réticulo-endothéliale et monocyttaire 14 %.

Nous croyons devoir insister sur les caractères de ces cellules atypiques : elles différaient, en effet, des éléments normalement rencontrés dans une lame de sang, et présentaient d'ailleurs des aspects assez divers.

En général de grande taille 20 à 25 μ parfois même

30 μ , certaines d'entre elles rappelaient le monocyte dont elles se distinguaient cependant par leur taille plus élevée et par l'aspect du noyau beaucoup plus lobé et qui prenait parfois un aspect folié. D'autres se rapprochaient davantage des cellules endothéliales : elles avaient un noyau disposé vers un des pôles, ou central, de forme ovale ou nettement quadrangulaire, à chromatine de texture fine au sein de laquelle on notait deux ou trois plages claires, arrondies, et un protoplasme de teinte bleu-violet, un peu grisâtre, sans granulations azurophiles.

Enfin, on notait certains éléments de grande taille à noyau ovale ou légèrement encoché, plutôt pâle, et à protoplasme violet sale, contenant de nombreuses vacuoles et des débris divers de même teinte que la chromatine. Ils se rapprochaient des cellules de type histiocyttaire.

Ces cellules étaient d'ailleurs en proportions diverses selon que l'examen portait sur le centre du frot-tis, sur les bords ou sur son extrémité; elles étaient surtout abondantes sur les bords ou sur les extrémités de l'étalement.

On rencontrait aussi de nombreux noyaux nus, qui par la morphologie et la taille se rapprochaient de ceux des cellules que nous venons de décrire, et qui étaient d'ailleurs entourés de plages violacées, creusées de vacuoles, vestiges de protoplasme. Il y avait aussi, bien qu'en moins grand nombre, quelques noyaux nus paraissant provenir de polynucléaires dégénérés et désintégrés.

On peut résumer les résultats de cet examen histologique de la façon suivante :

Légère anémie, leucocytose très importante avec polynucléose et réaction métamyélocytaire ; présence d'assez nombreux éléments anormaux du type monocytaire, endothélioïde ou histiocytaire dont beaucoup étaient dégénérés.

Notons surtout qu'après de patientes recherches nous pouvions constater, sur des frottis de sang, la présence, dans quelques cellules du type de celles que nous avons placées parmi les éléments de nature endothélioïde ou histiocytaire, de diplocoques réniformes plus ou moins altérés mais dont certains étaient encore reconnaissables et avaient la morphologie du méningocoque. (Voir plus loin pl. hors-texte, fig. 1.)

Ces cocci n'ont été retrouvés que dans les cellules siégeant à l'extrémité de l'étalement : ils étaient toujours intra-cellulaires, certains paraissaient en voie de lyse.

Cet examen sur lame devait donc nous permettre de préciser un diagnostic qui n'était établi, jusqu'ici, que sur des signes cliniques et qui, en dehors de toute notion épidémiologique, avait été celui de purpura aigu vraisemblablement infectieux, malgré la température peu élevée mais en raison surtout de la brusquerie de l'apparition et de la fièvre importante qui avait été notée la veille, par le médecin qui nous avait envoyé le malade.

Ce devait être, en dehors de l'examen histologique d'un prélèvement nécroptique dont nous parlerons

plus loin, et de la mise en évidence de méningocoques dans le rhino-pharynx d'un des camarades du malade, le seul examen de laboratoire qui nous avait permis de connaître l'étiologie de ce syndrome suraigu qui devait évoluer rapidement vers la mort.

En effet, malgré l'injection intra-musculaire de 693 MB, malgré un traitement symptomatique (oxygénothérapie sous tente, injection sous-cutanée de Pres-syl, injection intra-veineuse d'ouabaïne), le malade succombait à 17 heures, soit 6 heures après son entrée dans le service.

Or, tous les examens qui pouvaient être faits du vivant du malade, et mis à part l'examen direct après coloration de frottis de sang, devaient rester négatifs.

Les deux hémocultures en aérobiose et anaérobiose devaient rester stériles. La culture du liquide céphalo-rachidien sur gélose-ascite et gélose de Lewinthal ne donnaient lieu à aucun développement microbien.

Ainsi, chez ce malade, le diagnostic étiologique n'avait été établi que sur la seule constatation de diplocoques dans quelques cellules d'un frottis de sang. Ce diagnostic qui, d'ailleurs, il convient de le noter, avait laissé subsister quelques doutes dans l'esprit du médecin qui avait évacué le patient sur l'hôpital, devait être confirmé par un examen histopathologique, pratiqué *post mortem*.

EXAMEN HISTOLOGIQUE DE FRAGMENTS DE PEAU
PRÉLEVÉS « POST MORTEM »

Nous n'avons pu, pour des raisons extra-médicales, pratiquer une vérification nécropsique complète. Tout au plus, et non sans difficultés, avons-nous pu prélever deux fragments de peau au niveau des lésions purpuriques dans lesquelles nous avons décelé les modifications suivantes :

Les lésions les plus importantes siègent dans tout le derme et jusqu'au tissu cellulaire conjonctivo-graisseux, mais elles sont surtout importantes dans le derme papillaire, d'une part, et au voisinage des glandes sudoripares, d'autre part.

A un faible grossissement, la plupart des vaisseaux apparaissent entourés d'une zone hémorragique de dimensions et de forme variables, mais assez bien limitée sur ses bords, l'artériole ou le capillaire en occupant en général le centre.

A un grossissement plus fort, on peut préciser que les lésions consistent essentiellement en altérations vasculaires, extravasation sanguine et léger infiltrat périvasculaire et en altérations épithéliales, surtout nettes au niveau de la basale. Nous les étudierons successivement.

Les parois vasculaires sont altérées de façon notable au niveau de leur endothélium ; les cellules endothéliales sont pour beaucoup, volumineuses, turgescents, faisant saillie dans la lumière, se pédiculisant et des-

quamant ensuite ; on les retrouve d'ailleurs en assez grand nombre dans la lumière du vaisseau. Mais les autres parties de la paroi, en particulier pour les artérioles, ne sont pas modifiées. Tout au plus, pour quelques-unes d'entre elles seulement, constate-t-on la présence d'un infiltrat de polynucléaires, d'ailleurs peu nombreux ; en aucun point on ne constate de nécrose.

Dans la lumière des vaisseaux on rencontre des hématies en plus ou moins grand nombre, des cellules endothéliales desquamées ayant parfois conservé leur morphologie initiale, mais plus souvent modifiées, leur noyau rejeté à un pôle, fixant plus intensément les colorants et prenant un aspect réniforme ou globuleux avec deux ou trois masses chromatiniennes nettement visibles. Elles contiennent souvent des diplocoques en grand nombre.

Enfin, on constate la présence de petits amas de fibrine le plus souvent accolés à la paroi, en un point où les cellules endothéliales ont disparu ou sont très altérées. Ces flocons de fibrine n'obturent d'ailleurs jamais complètement le vaisseau.

Dans les régions péri-vasculaires, on note surtout une extravasation d'hématies dont certaines sont d'ailleurs retrouvées à l'intérieur même de la paroi des vaisseaux, saisies ainsi au moment où elles quittent la lumière pour se répandre dans le tissu conjonctif péri-vasculaire. Elles sont là, tassées les unes contre les autres, en nappes denses au sein desquelles on retrouve quelques polynucléaires plus ou moins altérés,

de rares plasmocytes, quelques cellules conjonctives de type histiocytaire et des cellules macrophagiques rappelant celles qu'on voit dans la lumière des vaisseaux.

Mais toutes ces cellules, parmi lesquelles ces dernières sont les plus nombreuses, sont en faible proportion, par rapport aux hématies.

Il y a lieu de noter que les altérations vasculaires et les nappes hémorragiques périvasculaires sont particulièrement marquées au voisinage des glandes sudoripares qui, d'ailleurs, ne sont pas notablement altérées. Cependant, l'on n'en trouve pas d'aussi importantes dans les zones où ces glandes sont absentes.

Quant aux méningocoques, ils sont nombreux : on constate leur présence en grand nombre à l'intérieur des vaisseaux ; mais là, ils sont presque tous intracellulaires ou inclus dans des thrombi fibrineux. On en rencontre dans les cellules endothéliales encore en place, ils sont alors peu nombreux, mais surtout dans les cellules endothéliales desquamées de type macrophagique qui en sont littéralement bourrées. On note aussi leur présence dans de petits amas de fibrine intra-vasculaires. Mais il n'y en a qu'exceptionnellement de libres dans la lumière des vaisseaux ou des capillaires. Il arrive d'ailleurs que ceux-ci soient complètement bourrés de méningocoques plus ou moins altérés. (Voir plus loin, pl. hors-texte fig. 2.)

Il est intéressant de rapprocher ces cellules d'origine endothéliale contenant des diplocoques, de celles

retrouvées sur les frottis de sang faits du vivant du malade et auxquelles elles sont, dans l'ensemble, strictement superposables. Signalons enfin la présence de méningocoques dans des vaisseaux de petit calibre, situés à distance des lésions hémorragiques, non entourés d'extravasations sanguines, et dont la paroi était à peine modifiée puisqu'on ne constatait que la turgescence d'une ou deux cellules endothéliales ; ces méningocoques siégeaient toujours dans ces cellules et n'étaient jamais libres dans la lumière. Signalons enfin la particulière abondance des diplocoques dans les capillaires avoisinant les glandes sudoripares.

Quant aux zones périvasculaires hémorragiques, elles contiennent également des cocci ; ceux-ci sont souvent intra-cellulaires, non seulement dans des cellules macrophagiques, mais aussi dans des polynucléaires, alors qu'on ne rencontre pas ces leucocytes dans la lumière des vaisseaux. Enfin, on trouve quelques amas de cocci libres.

Les altérations de l'épithélium malpighien cutané ne sont pas non plus négligeables ; elles consistent avant tout en altérations des cellules épithéliales, surtout importantes au niveau de la basale. Là, beaucoup d'éléments sont volumineux avec un protoplasme vacuolaire, un aspect « ballonné » ; dans beaucoup de cellules épithéliales altérées on note la présence de boules ou de grains prenant les colorants basiques, les uns intensément, les autres faiblement. Par endroits,

ils « tatouent » littéralement les cellules ; on n'en retrouve par contre que peu, à l'extérieur de celles-ci.

Certains simulent des cocci, voire même des diplocoques, mais il ne paraît s'agir en aucun cas de germes : d'abord du fait de leur situation intra-épithéliale, ensuite parce qu'ils sont souvent abondants dans les zones où le derme sous-jacent ne contient pas de diplocoques intra ou extra-vasculaires, enfin, qu'il est impossible de « suivre » le cheminement de diplocoques intra-vasculaires authentiques vers l'épithélium malpighien.

La vacuolisation ou la « ballonisation » des cellules épithéliales ne se retrouve que dans certains éléments seulement du corps muqueux et beaucoup moins fréquemment que dans la basale.

Certaines cellules altérées sont groupées, et peut-être s'agit-il là d'un début de formation d'une lésion vésiculeuse.

Entre les éléments épithéliaux on ne rencontre que de rares éléments libres : hématies, polynucléaires.

Notons enfin que ces modifications épithéliales sont très variables selon les points examinés, dans une même préparation, ou dans les fragments différents ; légères ou nulles en certains points, elles sont très accentuées en d'autres.

Telles sont les constatations qu'il était possible de faire à propos d'une tache purpurique prélevée sur notre malade, constatations qui confirmaient les données de l'examen direct, quant à l'existence de diplocoques dans l'organisme du patient.

Quoi qu'il en soit, de cette observation nous croyons devoir retenir les points suivants : apparition brutale, chez un jeune sujet de constitution normale, d'un purpura infectieux du type « purpura fulminans » entraînant rapidement la mort et dont le diagnostic étiologique ne put être établi, du vivant du malade, que par l'examen d'un simple frottis de sang coloré dans lequel



(Figure semi-schématique indiquant la topographie des germes décelables sur la coupe de lésion purpurique que reproduit la microphotographie n° 2 de la planche.)

on trouva des diplocoques ayant la morphologie du méningocoque.

Bien plus, cette constatation faillit être la seule qui pût indiquer l'étiologie de ce syndrome infectieux suraigu, car ce n'est pas sans difficultés que nous

pûmes prélever, *post mortem*, cet élément purpurique dont l'examen devait confirmer le diagnostic établi d'après l'examen direct du sang.

Or, il était nécessaire de connaître l'origine de cette infection, non seulement en vue d'une thérapeutique qui, instituée plus tôt, aurait pu être efficace, mais ultérieurement du point de vue médico-légal, afin de connaître les causes de cette mort rapide et surtout de prendre sans retard dans la collectivité à laquelle appartenait le malade, toutes mesures de prophylaxie susceptibles d'éviter la diffusion de la méningococcie.

Ce sont ces diverses considérations qui nous ont paru donner à l'examen direct du sang, dans ce cas particulier, une réelle valeur. Cette valeur est-elle justifiée ? Peut-on comparer cette méthode à la classique hémoculture et peut-elle la suppléer en cas de défaillance ? Peut-on expliquer les discordances entre l'ensemencement du sang et son examen direct en tenant compte de l'étiologie et de la pathogénie des purpuras infectieux méningococciques ? Autant de questions auxquelles nous allons tâcher de répondre en confrontant les faits que nous avons observés et ceux relatés dans la littérature médicale.

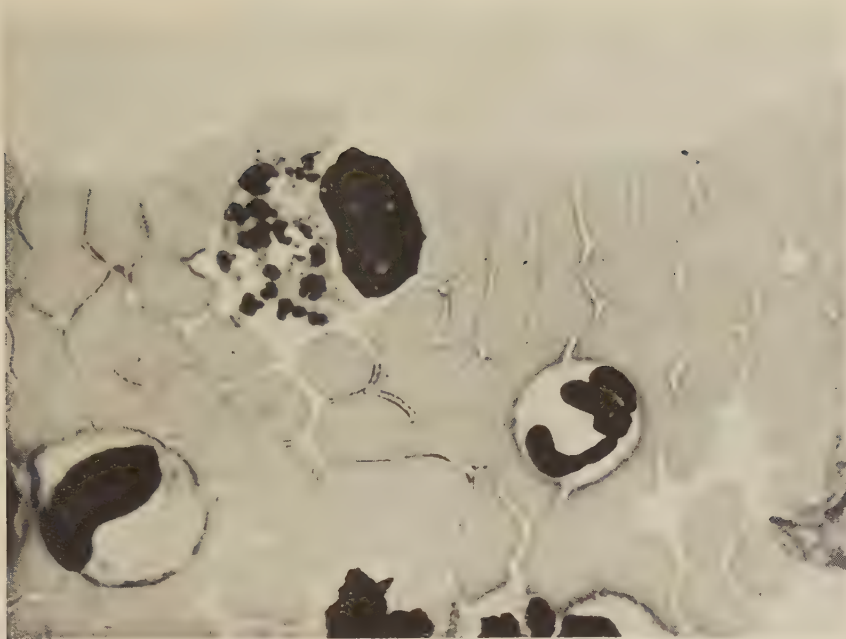


FIG. 1. — Frottis de sang obtenu par scarification en peau saine. Présence de nombreux méningocoques dans une cellule endothélioïde.

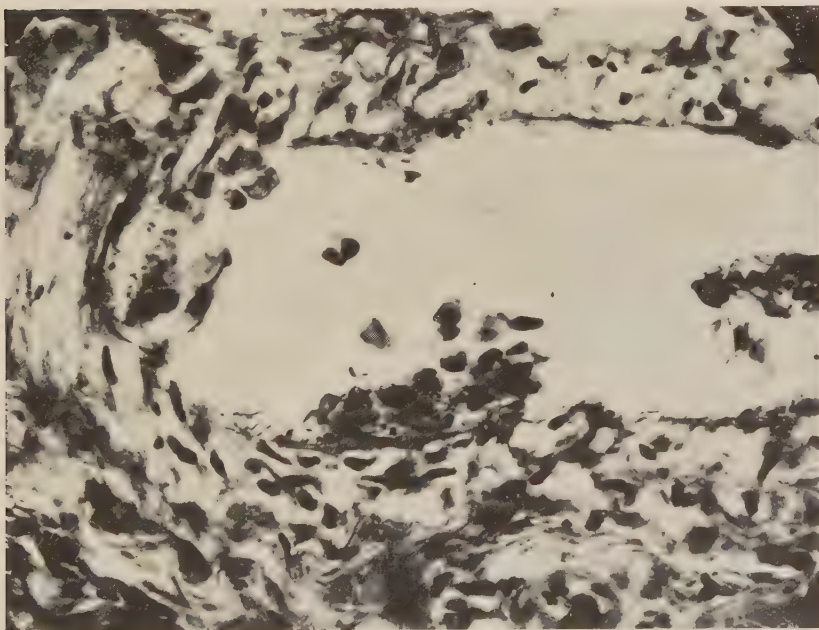


FIG. 2. — Lésion cutanée purpurique prélevée post mortem. Noter l'absence de méningocoques libres, les germes étant dans les cellules endothéliales en place ou desquamées. (La microphotographie ne pouvant intéresser tous les méningocoques placés dans divers plans de la préparation, la topographie des germes a été indiquée sur la figure de la page 26).

CHAPITRE PREMIER

LES SEPTICEMIES MENINGOCOCCIQUES. - LEUR SYMPTOMATOLOGIE. - LES DIFFICULTES DE LEUR DIAGNOSTIC CLINIQUE. - LES DIFFE- RENTES METHODES DE DIAGNOSTIC BACTE- RIOLOGIQUE PROPOSEES.

I. — Signes cliniques

L'étude des méningococcémies montre qu'on peut classer les faits cliniques observés en deux grands groupes.

Dans une première catégorie de faits, de beaucoup les plus fréquents, l'infection sanguine évolue en association avec une méningite aisément diagnostiquée. Tantôt l'affection débute par l'apparition de signes septicémiques, puis très rapidement la méningite se révèle ; tantôt, c'est par celle-ci que la maladie commence ; puis la septicémie évolue secondairement. Enfin, quelquefois, méningite et septicémie évoluent parallèlement.

En de tels cas, le diagnostic ne soulève aucune difficulté spéciale et la ponction lombaire, dont le contexte

clinique amène naturellement l'exécution, permet d'affirmer la nature de l'affection.

Dans une deuxième série de faits plus rares, mais qui sont infiniment plus intéressants puisqu'ils créent de réelles difficultés de diagnostic, la méningococcémie évolue à l'état de pureté et c'est exclusivement sur les signes cliniques propres et l'évolution de l'état septicémique que le diagnostic doit être posé.

Bien que les aspects cliniques de ces méningococcémies pures soient très divers, on peut cependant faire entrer le cas envisagé dans l'une des trois formes que nous allons succinctement décrire.

FORME PURPURIQUE.

Il existe une éruption purpurique qui apparaît comme le symptôme dominant et l'on observe, soit une forme suraiguë ayant l'allure du purpura fulminans d'Hénocque et qui évolue avec une rapidité extrême vers la mort, soit une forme aiguë ou subaiguë de durée beaucoup plus longue et de pronostic moins sombre.

Dans le premier cas, le sujet, généralement un enfant, est pris brusquement de frissons, de vomissements, de céphalées et quelquefois de douleurs abdominales. La température s'élève rapidement, le pouls est petit et rapide, les bruits cardiaques assourdis. L'asthénie est extrême, l'état général très grave. L'éruption purpurique, signe capital, n'est jamais très précoce. Elle peut, au contraire, survenir 9 ou 10 heu-

res après le début des malaises ; elle consiste en petites taches disséminées ou en vastes ecchymoses plus ou moins nombreuses et de distribution irrégulière. On peut constater également de larges plaques de cyano-dermie ; le malade, qui était, au début de l'affection dans un état d'agitation extrême, ne tarde pas à entrer dans le coma et la mort survient avant la 70^e heure. C'est dans ces formes que l'on peut observer également des morts subites.

Les formes aiguës ou subaiguës ont une symptomatologie différente ; toutefois, le début est également brusque : malaises et frissons ; après 12 à 24 heures, l'éruption purpurique apparaît. L'état général s'est gravement altéré : température élevée, pouls petit et rapide, délire. Puis apparaît généralement une complication oculaire sous forme d'irido-cyclite ou, plus fréquemment encore, une localisation articulaire : arthrite simple ou suppurée qui guérira d'ailleurs sans séquelles graves ; le terme de l'évolution est rarement atteint avant qu'on ait constaté les signes d'une méningite dont la guérison est d'ailleurs possible.

FORME PSEUDO-PALUSTRE.

Cette forme présente un aspect clinique bien spécial, toujours le même, suffisamment caractéristique pour être reconnu. Le début est brusque et, d'emblée, le malade présente l'ensemble des symptômes dont il se plaindra par la suite, c'est-à-dire simultanément un accès fébrile avec les trois stades de frisson, de cha-

leur et de sueurs, des arthralgies multiples, et enfin une éruption qui est constante. Il s'agit d'éléments rares ou abondants, rouges, papuleux, qui se cuivrent puis s'effacent en 48 heures. L'accès passé, l'état général redevient excellent, mais l'accès reprendra, suivant un rythme variable avec chaque malade, et pour un même malade variable dans le temps, les accès souvent quotidiens au début ayant tendance à s'espacer à mesure qu'on approche de la guérison. Celle-ci survient le plus souvent après une méningite terminale généralement bénigne. Les autres complications sont ici l'exception.

FORME TYPHOÏDE.

Elle est très rare et se termine habituellement par une méningite qui, seule, permet le diagnostic clinique.

Après un début insidieux marqué par des céphalées, quelquefois des épistaxis, le malade présente un état fébrile continu, avec diarrhée et splénomégalie ; on peut observer des taches rosées aux lieux d'élection. L'état général est grave et l'on soupçonne une affection typhoïde. Mais au bout de quelques jours (20 au plus), l'affection fait sa preuve par l'apparition de signes méningés nets. Il s'agit, en somme, d'une septicémie pré-méningitique.

Telles sont les formes de méningococcémies pures qu'il est possible d'observer.

Une remarque semble devoir être faite sur la manière dont il faut entendre le terme qui les qualifie.

Si l'on veut bien convenir que vomissements et céphalées sont des signes si banaux, qu'ils n'autorisent pas, quand on les observe dans la pratique courante, à conclure qu'il existe une atteinte des méninges, aucun symptôme, au cours des trois formes que nous venons de décrire, n'attire l'attention sur ces dernières, du moins à la période d'état. Or, en de tels cas, le liquide céphalo-rachidien présente presque toujours des modifications chimiques et cytologiques appréciables, et souvent la preuve bactériologique de sa contamination.

En somme, si les formes sont presque toujours « cliniquement pures », une ponction lombaire systématique permettrait de constater qu'elles le sont beaucoup moins souvent, du moins si l'on tient compte des modifications du liquide céphalo-rachidien. Souvent, en effet, un examen de laboratoire permet seul de déceler l'atteinte méningée en l'absence de signes cliniques notables.

II. — Difficultés du Diagnostic

Quoi qu'il en soit, le diagnostic clinique d'une méningococcémie peut être facile lorsqu'elle se présente sous l'aspect bien spécial d'une forme pseudo-palustre. ou lorsqu'aux signes d'infection générale, température élevée, état général grave, arthralgies, s'associent des symptômes méningés indiscutables et précoces. Mais

lorsqu'il n'y a pas de méningite concomitante, que l'éruption, s'il s'agit d'une forme purpurique, est elle-même discrète ou tarde à apparaître, lorsqu'enfin n'est évidente aucune localisation précoce, telle qu'une arthrite avec épanchement ou qu'une irido-cyclite dont l'apparition alliée au purpura et à l'atteinte articulaire a une haute valeur diagnostique, les septicémies dues aux bactéries les plus diverses et en particulier au streptocoque et au gonocoque, pour ne nous en tenir qu'à ce groupe d'affections, peuvent être suspectées et l'erreur reste possible.

C'est pourquoi les diagnostics erronés ou simplement laissés en suspens ne sont pas exceptionnels en pareille matière. Il est possible d'en citer quelques-uns, à titre d'exemple.

De Verbizier a présenté à la Séance de la Société médicale des Hôpitaux du 27 avril 1917, un cas de purpura fulminans avec méningite cérébro-spinale foudroyante méconnue. L'autopsie, seule, en montrant l'atteinte des méninges molles, permit le diagnostic.

C'est au typhus exanthématique que furent rattachés les deux premiers cas d'une épidémie méningococcique grave sur laquelle nous aurons l'occasion de revenir, et dont fut victime, voici quelques années, une école d'enfants de troupe du Midi de la France : il s'agissait, en réalité, de deux cas de purpura fulminans.

Dans les formes purpuriques pures on se contente d'ailleurs, le plus souvent, de poser le diagnostic de purpura primitif : s'il n'y a pas là, à proprement parler, une erreur, la cause profonde du syndrome n'en

reste pas moins méconnue, alors qu'il est du plus haut intérêt thérapeutique de la connaître.

D'autre part, d'une manière générale, le diagnostic des formes pseudo-palustres, dont la symptomatologie est pourtant assez constante, reste longtemps en suspens. Le médecin pense à l'hématozoaire du paludisme d'abord, puis invoque d'autres étiologies avant d'incriminer le méningocoque.

Le Bourdelles rapporte le cas d'une malade qui, pendant plus d'un mois, présenta une forme ambulatoire caractérisée par un état infectieux, avec purpura et fièvre intermittente de type palustre. La nature de ces troubles fut méconnue ; ils furent considérés comme des accidents toxi-infectieux d'origine gastro-intestinale jusqu'au jour où se dessina un syndrome méningé.

Quant à la forme typhique, il est presque de règle de la confondre, du moins au début, avec une affection typhoïde.

Le diagnostic clinique d'une méningococcémie pure est donc souvent difficile ; la symptomatologie, du moins dans certaines formes avec évolution aiguë ou suraiguë, n'est pas suffisamment caractéristique pour permettre de l'établir sûrement et il est nécessaire, dans ces conditions, d'avoir recours aux procédés de laboratoire pour préciser une étiologie qui reste incertaine. Ces procédés sont multiples ; ils sont de valeur inégale ; les uns sont toujours employés, les autres rarement. Tous ont un intérêt et sont, par conséquent, dignes d'être signalés.

III. — Méthodes de diagnostic bactériologique

L'HÉMOCULTURE.

L'hémoculture, utilisée pour la première fois dans les méningococcémies par Osler, en 1898, reste la méthode de recherche bactériologique fondamentale qu'il faut toujours employer quelles que soient les certitudes qu'on peut, dans certains cas, retirer de l'observation clinique, quels que soient également les autres procédés auxquels on peut simultanément avoir recours.

En effet, s'il est exact de dire, d'une part, que l'hémoculture est loin de donner toujours un résultat positif malgré les précautions prises — et sur le détail desquelles nous n'insisterons pas, renvoyant pour cela aux traités de bactériologie — d'autre part, que le résultat de cet examen ne peut être obtenu qu'après un délai si long qu'il excède parfois la durée même de l'affection pour laquelle elle a été pratiquée, il faut du moins convenir du mérite qu'elle a de s'appliquer à toutes les formes de méningococcémie pure et de permettre une identification précise du germe en cause et de son type antigénique en particulier.

RECHERCHES BACTÉRIOLOGIQUES AU NIVEAU DES LÉSIONS PURPURIQUES.

Une autre manière de parvenir au diagnostic bactériologique consiste à utiliser une série de méthodes

qui toutes mettent à profit l'examen des taches purpuriques.

Les purpuras en général ont été étudiés au point de vue anatomo-pathologique et histologique par Cruveilhier, Wirchow, Cohnheim, Cornil, Hayem, Oriou. Ils furent l'objet de nombreuses discussions pathogéniques. Couty en fit un trouble vaso-moteur sympathique. Faisans y vit la manifestation d'une altération du système postérieur de la moelle. Puis on s'efforça, lorsqu'apparut l'hypothèse microbienne, qui est loin d'être l'unique pathogénie d'ailleurs, d'en découvrir le germe spécifique. C'est alors que, par l'examen des coupes ou du sang pris au niveau des éléments purpuriques, on s'aperçut que l'origine bactérienne elle-même n'était pas univoque ; et de fait, dans le domaine clinique, de nombreux auteurs ont montré qu'ils pouvaient apparaître au cours de la variole hémorragique, de diphtéries malignes, ou même communes, de septicémies diverses, pour ne citer que des infections aiguës. Quoi qu'il en soit, plusieurs agents microbiens furent trouvés dans des lésions, mais jamais le méningocoque, du moins jusqu'en 1916, date à laquelle Netter et Salanier l'y décelèrent. Ils utilisèrent alors l'examen direct de la sérosité des phlyctènes purpuriques pour le diagnostic bactériologique des méningococcémies à purpura, puisque le diplocoque de Weichselbaum semblait s'y trouver de manière constante.

Il n'est peut-être pas inutile de rappeler succinctement les différents aspects que peuvent revêtir les lésions au niveau desquelles on sera appelé à procéder à un prélèvement pour examen bactériologique. Dans

les septicémies méningococciques, l'éruption siège, de préférence, aux membres inférieurs. Elle est toujours rare sur la face. Les éléments sont de dimensions assez variables. Ils constituent parfois un pointillé étendu, fait d'autant de petites pétéchies ; parfois ils confluent en placards de forme irrégulière, véritables ecchymoses qui peuvent être prises pour des lésions traumatiques. Certains présentent un aspect linéaire ; leurs teintes varient également du violet foncé au rouge vif ; ces éléments maculeux en général, sont parfois papuleux. Ils évoluent très souvent vers la vésiculation. Il se constitue alors de petites vésicules ombiliquées, dont le contenu, d'abord clair, devient rapidement purulent, quelquefois hémorragique. Elles se flétrissent rapidement dans les formes bénignes, mais peuvent également s'escarrifier et être la source d'infections intercurrentes graves.

Ces éléments purpuriques éclosent par poussées successives, si bien qu'on peut les observer sur un même malade aux différentes phases de leur évolution.

Mais le fait capital à noter à propos de l'éruption est que, si le purpura observé a pour origine une infection méningococcique, on retrouve presque toujours le diplocoque au niveau des lésions cutanées. Telle est l'opinion généralement admise.

L'utilisation de la lésion purpurique en vue du diagnostic était donc naturelle et plusieurs méthodes furent proposées.

a) Son étude histo-pathologique peut être entreprise

et E. Franckel l'a proposée, en particulier pour différencier le purpura à méningocoque du typhus exanthématique. Mais la méthode exige que l'on fasse une biopsie préalable de la tache, ce qui est parfois impossible. Elle est, de plus, lente et complexe. Aussi n'a-t-elle jamais été employée en pratique.

b) A l'exemple de ce que l'on pratique au niveau des lésions cutanées anesthésiques de la lèpre, Thomssen et Wulff prélèvent un lambeau épidermique au niveau d'une lésion purpurique en s'assurant que les couches supérieures du tissu cellulaire sous-jacent sont représentées dans le fragment à examiner. Ils ensemencent sur gélose-ascite, en frottant la face interne de la pétéchie contre la surface du milieu nutritif. Les méningocoques poussent le plus souvent en abondance après 24 à 48 heures. Les auteurs eurent 20 résultats heureux sur 20 cas étudiés. Fontanel également a bénéficié du succès de la méthode. Mais il faut reconnaître que celle-ci allie à la lenteur de la culture les inconvénients de la biopsie.

c) Plus simple est la technique, première en date d'ailleurs, proposée par Netter et Salanier. Par ponction des vésicules, à l'aide d'une pipette capillaire, ces auteurs prélèvent un peu de sérosité, en font un étalement sur lame, le colorent par la méthode de Gram, et l'examinent au microscope. Ils ont également proposé de pratiquer un ensemencement du liquide aspiré.

Netter et Salanier ont publié en 1916 et 1917 plusieurs observations de méningococcémie pour lesquelles le diagnostic bactériologique ne put être établi que

par la méthode qu'ils préconisaient. P. Muller, de Copenhague, rapporte que dans 3 cas, alors que l'examen clinique et même les constatations nécropsiques ne permettaient pas de diagnostic, seul, l'examen direct de la sérosité purpurique lui permit de résoudre le problème étiologique. Pick, Sharpe, Ghon, Babès, Muir, Mlle Blanchier, Fontanel et Le Bourdelles, Chailier ont également utilisé le procédé avec succès.

Nous avons relevé douze observations pour lesquelles est signalé l'examen de la sérosité des phlyctènes, ou celui du sang prélevé au niveau d'une pétéchie. Dix fois l'examen fut positif. Par contre, c'est seulement une fois sur quatre que la culture de la sérosité fut positive.

Il s'agit donc d'une méthode qui fut utilisée en pratique ; mais l'opinion des auteurs n'a cependant été que très exceptionnellement formulée à son sujet.

Dopter, dans son livre sur l'infection méningococcique, note que l'ensemencement du liquide vésiculaire donne des résultats fort inconstants et que la méthode ne peut, par conséquent, fournir de données précises sur la nature des germes en cause. Il reconnaît néanmoins qu'elle peut donner une orientation intéressante. Cette opinion était formulée en 1921. A l'heure actuelle où la thérapeutique n'est plus limitée aux seuls sérums spécifiques, cette simple orientation présente un intérêt plus grand, d'autant plus « qu'il est bien rare que la recherche du méningocoque au niveau d'un élément purpurique ne soit positive » (Boyer).

Cette méthode est sans doute, parmi les techniques

d'observation de la lésion purpurique, celle qui possède la plus grande valeur. Elle a pour elle deux qualités qui font totalement défaut aux autres : nous voulons dire la simplicité et la rapidité d'exécution. Aussi fut-elle la seule à être utilisée en pratique.

Par contre, tout comme ces dernières, elle est entièrement subordonnée à l'éruption purpurique elle-même. Or, le purpura n'est pas un symptôme constant au cours des méningococcémies. Il n'est l'apanage que de certaines formes. Deux facteurs semblent influencer sur son apparition : l'âge et la gravité des manifestations épidémiques. D'après Netter, les manifestations purpuriques sont de fréquence décroissante avec l'âge. Elles sont beaucoup plus communes chez le nourrisson que chez le grand enfant et l'adulte. Quant aux épidémies de méningococcie, il en est de remarquables par leurs formes pétéchiiales foudroyantes : telles furent l'épidémie de Genève de 1805, The Spot Fever des Masachussetts en 1805, The Black Death d'Irlande en 1856. D'autres au contraire, comme l'épidémie parisienne de 1908-1910, présentent exceptionnellement le symptôme.

L'on ne peut donc pas compter uniquement sur ces méthodes pour faire le diagnostic bactériologique des septicémies à méningocoque, puisqu'elles ne s'appliquent qu'à certaines formes cliniques : celles qui s'accompagnent de purpura, celles-ci ayant elles-mêmes une fréquence d'apparition variable avec l'âge et l'épidémie.

Mais qui plus est, même lorsque nous avons affaire à l'une de ces formes, l'emploi de ces techniques est

subordonné à l'apparition de l'éruption. Or, ainsi que nous l'avons vu, celle-ci n'est jamais très précoce. Elle peut ne se traduire qu'après cinq, six, neuf heures de malaises, alors que la maladie se développe d'heure en heure et se termine souvent en moins d'un jour. Aussi le domaine de ces techniques s'en trouve-t-il encore rétréci.

En bref, nous avons avec les méthodes d'examen de la tache purpurique, presque uniquement utilisées d'ailleurs sous la forme que leur a donnée Netter et Salanier, un moyen de valeur, certes, mais dont l'emploi est singulièrement limité.

Il n'en est pas de même de l'examen direct du sang sur lames dont les possibilités d'application nous apparaissent d'ores et déjà plus étendues.

EXAMEN DIRECT DU SANG PRÉLEVÉ PAR SCARIFICATION DE LA PEAU.

Cet examen pratiqué au microscope après étalement sur lames d'une goutte de sang, fixation et coloration par les méthodes habituelles, paraît avoir été pratiqué fort rarement au cours des méningococcémies. Il paraît d'ailleurs en être de même pour toutes les autres septicémies, du moins depuis le début du siècle. C'est qu'en effet l'hémoculture, dès son avènement, après la découverte de la méthode par Straus en 1894, a été adoptée avec un enthousiasme justifié, certes, mais qui a fait complètement oublier que l'examen direct pouvait être utile. Et, de fait, ces examens se retrouvent beaucoup plus souvent avant 1900 (Thèse

de Ettlinger — travaux de Pasteur). Or, si cet oubli est sans importance pour les septicémies banales, au cours desquelles un examen direct ne nous donnerait guère d'indication nouvelle, hormis celle d'une fin très prochaine lorsqu'il est positif, il n'en est peut-être pas de même pour les méningococcémies, la présence dans le sang de diplocoques visibles à l'examen direct pouvant y coexister avec une hémoculture négative, et y ayant une explication, et partant, une signification différentes à notre sens.

Nous avons rassemblé 18 observations de méningococcémies au cours desquelles un examen du sang sur lames fut pratiqué; 8 d'entre elles sont récentes: issues du service des Contagieux de l'Hôpital de la Croix-Rousse à Lyon, elles sont consignées dans la Thèse de Boyer (Lyon, 1932).

Dans 13 cas, les auteurs purent, par cette méthode, déceler le méningocoque libre ou inclus soit dans des polynucléaires, soit dans des cellules endothéliales provenant de la paroi des vaisseaux.

Un auteur anglais, Mary Williams aurait eu, à elle seule, l'occasion d'observer 80 cas de méningococcémie avec examen direct du sang positif. Malheureusement cet auteur ne nous donne aucune précision à leur sujet, en dehors de cette constatation qu'elle fit de l'échec habituel des hémocultures simultanément pratiquées.

Mais cette fréquence de recherches heureuses étant notée, nous ne reproduirons pas ces 13 observations. Parmi elles, en effet, s'en glissent un certain nombre

qui présentent, à notre avis, moins d'intérêt, car le diagnostic de l'affection put y être fait par la présence de signes méningés nets, un liquide céphalo-rachidien riche en diplocoques ou bien par une localisation telle qu'une arthrite ou une uvéite à méningocoque. La découverte du germe dans le sang, à l'examen direct, y fut accidentelle ou ce fut, en quelque sorte, une recherche de luxe. D'autres enfin sont incomplètes (absence d'hémoculture notamment).

Nous ne retiendrons donc que les observations suivantes, dans lesquelles on trouve indiqué un examen direct du sang révélant la présence de méningocoques et où il est fait mention de l'hémoculture et des résultats qu'elle a donnés.

OBSERVATION I

(J. ANDREWES)

Il s'agit d'un médecin de 53 ans qui, dans un état de santé parfaite, passe encore la soirée du 11 février 1906 avec des amis.

Pendant la nuit, il est pris d'un frisson violent, se sent mal à l'aise le 12 au réveil. Le malaise augmente et à midi on constate des taches rouges sur le visage.

Le malade est transporté à l'Hôpital de Bartholomew le 15 février ; le 20, il est moribond, couvert de petites taches purpuriques de la tête aux pieds. Il meurt à 6 heures, sans avoir présenté aucun signe de méningite cérébro-spinale. A l'autopsie on constate des hémorragies sous-cutanées dans la muqueuse de l'intestin, dans les capsules surrénales et dans l'arachnoïde. Pas de trace de méningite.

L'examen du sang, prélevé une demi-heure avant la mort, décelait une leucocytose modérée (12.800) à prédominance polynucléaire (6.870) avec légère réaction normoblastique et myélocytaire. Un certain nombre de polynucléaires et un myélocyte (?) renfermaient des microcoques qui, cultivés, présentèrent tous les caractères du diplocoque de Weichselbaum, y compris l'action sur les différents sucres. On le retrouva d'ailleurs dans le sang du cœur et dans les diverses extravasations sanguines, après l'autopsie.

OBSERVATION II

(P. FONTANEL et B. LE BOURDELLES)

X..., du 99^e R. I. Entré à l'hôpital le 27 décembre avec signes de bronchite banale ; le 31 tout est rentré dans l'ordre, seul persiste un léger coryza. Le 2 janvier, il se lève ; vers 4 heures, frissons, malaises, prostration, température à 37°5, deux ou trois vomissements la nuit. Le 3, on note une prostration complète, de la céphalée, des douleurs, pas de Kernig vrai, un purpura disséminé sur tout le corps. Pouls filiforme, extrémités cyanosées et froides. Dans la journée, le purpura devient confluent. Mort à 6 heures du soir. Evolution des accidents en 24 heures. Liquide céphalo-rachidien normal. L'hémoculture donne du méningocoque B.

Il fut constaté, sur une lame de sang prélevé par piqûre du lobule de l'oreille, en dehors de toute tache purpurique, la présence de méningocoques sous forme d'une traînée irrégulière disséminée entre les globules. Cet aspect rappelait celui d'une parcelle de culture dissociée et surajoutée. Il ne fut pas constaté, en revanche, de diplocoques intra-cellulaires.

OBSERVATION III

(P. FONTANEL et B. LE BOURDELLES)

Chez un malade, F..., hospitalisé à Alger, dans le service de l'un de nous, le 23 mars, et présentant à son arrive un rash morbilliforme, on vit se développer les jours suivants un exanthème purpurique généralisé. Il existait, en outre, un état infectieux avec fièvre intermittente du type palustre, sans localisations viscérales précises, notamment pas de signes méningés. On pensa tout d'abord au paludisme, au typhus exanthématique. Cependant, la recherche de l'hématozoaire, la réaction de Weill-Félix, l'hémoculture enfin, furent négatives.

Le 31 mars, en examinant à nouveau une lame de sang prélevé à la pulpe du doigt, on constata la présence, non pas de l'hématozoaire, mais bien de nombreux diplocoques présentant les caractères morphologiques du méningocoque, quelques-uns intra-leucocytaires, intacts ou en voie de lyse, d'autres isolés ou agminés par petits paquets de plusieurs éléments. On avait l'impression d'avoir dispersé, au moment de l'étalement, une véritable petite colonie microbienne. Cet aspect, joint au tableau clinique, parut suffisamment démonstratif à l'un de nous (sans qu'il eût connaissance à cette époque des observations antérieures) pour justifier la mise en jeu de la sérothérapie antiméningococcique polyvalente. Le sérum fut injecté par voie sous-cutanée à la dose de 40 cc. pendant cinq jours de suite. Les résultats furent excellents : défervescence totale dès la première injection, disparition du purpura. Le malade sortit guéri le 10 avril.

L'hémoculture pratiquée à nouveau en bouillon-ascite quelques minutes avant la première injection de sérum resta négative. Il ne nous fut donc pas possible d'ap-

porter confirmation bactériologique absolue de ce cas de méningococcémie qui, cependant, paraît bien établi, tant par l'évolution clinique que par l'action thérapeutique du sérum.

OBSERVATION IV

(TADEUSZ ZALESKI)

Une jeune fille de 22 ans tombe malade subitement avec les symptômes suivants : vomissements, frissons, douleurs musculaires, 39 à 40° de température, pétéchies et taches bleuâtres sur tout le corps ; œdème des extrémités et de la face ; pas de Kernig, albuminurie, hyperleucocytose (32.600 globules blancs dans 1 mme) ; sur les frottis du sang on constate la présence de nombreux diplocoques Gram négatifs, dont la majorité se trouve à l'intérieur des leucocytes, chaque dixième cellule contenant environ de 1 à 30 diplocoques. Absence de germes dans le liquide céphalo-rachidien. La mort est survenue 21 heures après le début de la maladie.

L'ensemencement du sang sur bouillon-ascite et gélose-ascite a donné lieu à de nombreuses colonies d'un diplocoque qui a été reconnu pour le méningocoque A. Les cultures se sont montrées négatives avec le liquide céphalo-rachidien.

Il s'agit donc d'un cas rare de septicémie foudroyante, due au méningocoque A, sans que les méninges soient atteintes en même temps.

OBSERVATION V

(NETTER et SALANIER)

Résumé

Riz., Henry, 6 mois. Début brusque de l'affection, dans la matinée du 6 mars 1916, par des frissons. L'état

s'aggrave rapidement dans l'après-midi. L'enfant est admis le soir même à l'hôpital, dyspnéique et porteur d'une éruption de purpura composée d'éléments linéaires à côté de grandes taches à contours irréguliers. Un examen complet est pratiqué le 6 mars. L'enfant est très prostré ; le pouls est imperceptible. Aucune manifestation clinique nouvelle autre que celles qui furent constatées à l'entrée. Pas de signes de méningite. Le liquide céphalo-rachidien est d'apparence normale. Néanmoins, 20 cc. de sérum anti-méningococcique sont injectés dans le rachis.

7 mars : Même état grave qui se poursuivra les jours suivants. L. C. R. stérile. Les grandes taches de purpura étant devenues phlycténoïdes, un frottis de leur sérosité est fait. L'examen direct y montre de nombreux diplocoques Gram négatif, en grains de café, groupés parfois en amas intra-cellulaires. L'ensemencement ne donne rien.

9 mars : Hémoculture qui restera négative.

Une lame de sang montre une polynucléose appréciable. Sur une lame colorée par le bleu polychrome, on note un polynucléaire avec de grosses granulations qui semblent bien être des grains microbiens.

Un ensemencement du mucus pharyngé permet d'isoler du méningocoque.

11 mars : Nouvelle ponction lombaire. Les jours suivants, l'état reste sérieux. La fièvre oscille autour de 40° malgré la sérothérapie. Une irido-cyclite fait son apparition puis une arthrite du coude gauche.

Les éléments hémorragiques s'escarrieffient et s'infectent. La mort survient, après l'apparition d'un érysipèle envahissant, aux environs du 11 avril.

Nous reproduisons enfin, en substance, l'observation de Coles, intéressante surtout par la description détaillée de l'examen sur lames et par le fait que, seul, ce dernier put fixer le diagnostic bactériologique.

OBSERVATION VI

(COLES)

Il s'agit d'un malade de 33 ans qui est pris, en pleine santé, de frissons et de vomissements au matin du 15 mars 1915 ; dès lors, l'état général s'aggrave d'heure en heure. Le 16 au matin, apparaît une éruption purpurique au niveau du front et du visage ; le malade, conscient, se plaint de douleurs généralisées et d'arthralgies en particulier ; la température est normale, mais le pouls est imperceptible. La mort survient malgré la sérothérapie antiméningococcique, 50 heures après l'apparition des premiers symptômes, sans qu'il y ait jamais eu de signes méningés. Une ponction lombaire est pratiquée néanmoins, qui donne issue à un liquide hémorragique mais sous tension normale.

« Le 17 mars, à 11 h. 30, dit Coles (c'est-à-dire plusieurs heures avant la mort), je fis des lames avec du sang pris à l'oreille et me procurai 20 cc. de liquide céphalo-rachidien prélevé la veille. Ce dernier présentait un dépôt très léger qui apparaissait comme hématique à l'œil nu. Pas de méningocoques à l'examen direct. Rien ne poussa sur sérum ou sur agar, bien qu'il y eût du sang dans le liquide céphalo-rachidien. Les lames furent colorées par la méthode de Giemsa. Elles montrèrent une leucocytose modérée (12.000 à 13.000).

Formule :

polynucléaires.	80 %
mononucléaires.	19 %
lymphocytes.	1 %
éosinophiles.	0

donc, prédominance marquée de polynucléaires et de mononucléaires dont beaucoup étaient vacuolés. Sur

2.000 leucocytes, 10 contenaient du méningocoque typique.

A un faible grossissement, ils apparaissaient comme des corpuscules fortement colorés en bleu à l'intérieur du protoplasma de la cellule, et à l'immersion comme des diplocoques en grains de café typiques qu'il était impossible de différencier du gonocoque.. Le nombre des germes intra-leucocytaires était variable : une ou deux paires dans certains cas. Dans d'autres, le protoplasme en était bourré, mais en moyenne ils étaient 5 ou 6 dans un leucocyte... On put voir des diplocoques libres, mais rarement groupés. »

Ajoutons que le diagnostic de l'affection fut établi, en outre, par la notion d'épidémie dans certains centres militaires voisins.

Il ressort de la lecture de ces observations que nous avons effectivement à notre disposition, avec l'examen direct du sang sur lames, une méthode de diagnostic des méningococcémies. C'est un procédé simple, rapide, qui peut, comme l'hémoculture, être employé dans toutes les formes de l'affection, et donner des résultats intéressants à condition toutefois qu'il soit effectué par un médecin habitué à l'examen des frottis de sang ; on ne peut, en effet, passer sous silence les erreurs d'interprétation auxquelles peuvent donner lieu les grains colorés de nature diverse, mais non microbienne, que l'on peut rencontrer sur certains frottis et surtout sur ceux dont la coloration est défectueuse. On devra d'ailleurs s'attacher surtout à retrouver des diplocoques intra-cellulaires qui prêtent moins à erreur.

LES AUTRES MÉTHODES.

Quand le méningocoque n'a pu être décelé par hémoculture, il est néanmoins possible, ainsi que l'indique Dopter de recourir à un séro-diagnostic. Ce dernier a permis à Lemierre et Lantuéjoul d'établir un diagnostic de méningococcémie, alors qu'hémoculture et recherche directe dans la sérosité purpurique s'étaient montrées négatives.

Mais ce procédé n'est pas entré dans la pratique courante : les résultats n'en sont pas constants, du moins à la période de début de la maladie. Or, on se trouve souvent en présence d'affections d'évolution rapide exigeant un diagnostic, une thérapeutique et une prophylaxie immédiates.

La médullo-culture, suivant la méthode préconisée par Debré, Lamy, Bonnet et Broca, à la suite des travaux de Roger, Josué et P.-E. Weil, pourrait être également tentée. Cette méthode, précieuse en particulier chez le jeune enfant, sur qui la ponction veineuse est parfois impossible, a donné à ces auteurs par simple ponction sternale, des résultats aussi constants et plus rapides que l'hémoculture au cours des typhoïdes. Le même procédé leur a également donné l'occasion d'obtenir des cultures pures de bacilles de Koch, au cours de tuberculoses évolutives, alors que l'ensemencement direct du sang dans les mêmes conditions avait donné un résultat négatif.

Cette méthode pourrait donc être applicable, dans les mêmes conditions, au diagnostic des méningococcémies. Sa valeur, au cours de ces affections, n'a pas

encore été contrôlée, à notre connaissance ; toutefois, même si celle-ci donnait des résultats aussi constants que dans les cas publiés par Debré et Lamy, la méthode n'en resterait pas moins d'utilisation restreinte, à l'heure actuelle. La ponction sternale, en effet, n'est pas encore, malgré sa simplicité, une intervention couramment employée par le médecin praticien.

En somme, de toutes les méthodes que nous venons d'envisager, il n'en est, à vrai dire que deux qui soient à la fois d'exécution simple et d'application étendue ; l'une est l'hémoculture dont l'intérêt n'est plus à démontrer. Elle est, en fait, toujours employée au cours d'une méningococcémie.

L'autre est l'examen direct du sang sur lames. Plus simple et plus rapide encore que l'ensemencement du sang, cette méthode n'a néanmoins été utilisée qu'à titre exceptionnel.

Sa valeur diagnostique serait-elle limitée ? S'il n'en est pas ainsi, ne mérite-t-elle pas une place moins effacée aux côtés de la classique hémoculture ? C'est ce que nous allons nous efforcer d'établir.

CHAPITRE II

VALEUR DIAGNOSTIQUE COMPAREE DE L'HEMOCULTURE ET DE L'EXAMEN DIRECT DU SANG AU COURS DES MENINGOCOCCEMIES

Nous avons recherché dans la littérature médicale si l'hémoculture apportait au clinicien des résultats positifs et constants. L'opinion des auteurs, et notamment celle de Netter et Debré, à ce sujet, nous semble en général concordante. L'hémoculture est souvent défailante. Malheureusement, des chiffres sont rarement fournis à l'appui. Eisler, cité par Coles, n'a que 10 hémocultures positives sur 41 cas (24,4 %) ; Boyer en a eu 8 sur 11 cas (72,7 %) ; Netter et Debré ont recherché les dates auxquelles furent faites les hémocultures. Ils ont constaté qu'elles ont presque toujours été pratiquées les 5^e et 6^e jours de la maladie. Mais ils ont noté également que les cultures ne sont pas plus souvent positives au début qu'à une période plus avancée de l'affection.

L'hémoculture donc s'avèrerait fréquemment négative et les auteurs voient à ces échecs deux grandes raisons. La première d'entre elles, qui est la plus fré-

quemment mise en avant, est la fragilité même du germe. Effectivement, le méningocoque a une vitalité faible. Il est rapidement tué par la chaleur et le froid; ses cultures sont difficiles : elles exigent une aérobose stricte, une température toujours comprise entre 31° et 46°, des milieux additionnés d'albumine. Et cependant, Chavialle dans sa thèse (Lyon, 1925) note que l'hémoculture peut donner des résultats très rapides, même en bouillon ordinaire. Ceci s'explique d'ailleurs aisément : le sang apporte lui-même au germe un milieu albumineux excellent, alors que le pouvoir bactéricide de son sérum ne semble pas être une gêne considérable au développement du méningocoque.

L'autre raison, parfois invoquée, et surtout valable pour les méningococcémies à type de fièvre intermittente est que la prise de sang n'a pas été faite lors d'un clocher thermique. Elle nous semble infiniment plus importante que la première, compte tenu de l'opinion généralement admise pour expliquer les accès des septicémies pseudo-palustres : à savoir, les décharges à intervalles de temps variables, de microbes dans le sang circulant, à partir de gîtes paraméningés. Telles sont les indications qu'il est possible de tirer des publications médicales, à propos de l'hémoculture dans les méningococcémies.

Ces mêmes publications sont, par contre, généralement muettes en ce qui concerne l'examen direct du sang sur lame. Toutefois, Netter et Salanier recommandent, au cas où l'on ne peut mettre leur méthode en application, l'éruption purpurique n'étant pas parvenue au stade vésiculeux, de pratiquer un frottis de

sang prélevé par incision cutanée au niveau d'une tache qui est encore au stade anatomique de papule. L'examen direct bénéficie alors, et de la manière la plus simple, des possibilités de diagnostic bactériologique que possède, ainsi que nous l'avons vu, la lésion purpurique.

Dopter, qui fait autorité en matière d'infection méningococcique, signale également l'utilité de la méthode.

Le Bourdellès, de son côté, croit bon de l'employer en association avec l'hémoculture, toutes les fois que les signes cliniques et la notion d'épidémicité feront soupçonner une septicémie méningococcique.

J. Chalier, Giraud et Morel enfin, dans un important mémoire sur la septicémie à méningocoque B, ont particulièrement insisté sur la valeur de cette méthode : « Après, écrivent-ils, un étalement bien fait et une fixation, la coloration par une des méthodes habituelles montrera la présence de méningocoques intra et extra-cellulaires. On obtiendra ainsi, en quelques minutes, la confirmation de l'existence d'une septicémie méningococcique, sans être obligé d'attendre le résultat de la culture... On peut choisir avec avantage le sang qui coule par piqure d'une tache purpurique. Les chances sont ici très fortes de déceler le méningocoque. »

Nous avons, de notre côté, essayé d'établir les mérites respectifs des deux méthodes. Nous avons d'abord recherché la valeur diagnostique de l'hémoculture. Ayant à cet effet colligé un certain nombre d'observa-

tions qui ont fait l'objet de publications (1), leur lecture nous a permis de relever les chiffres suivants :

Nombre d'observations : 134 ;

Hémocultures positives : 72 ;

Hémocultures négatives : 24 ;

Hémocultures non mentionnées ou non faites : 38.

Répétant la même classification pour chacune des trois grandes formes de méningococcémies pures définies plus haut, nous avons noté :

1° FORME PURPURIQUE :

Nombre d'observations : 46 ;

Hémocultures positives : 23 ;

Hémocultures négatives : 6 ;

Hémocultures non mentionnées ou non faites : 17.

2° FORME PSEUDO-PALUSTRE :

Nombre d'observations : 71 ;

Hémocultures positives : 37 ;

Hémocultures négatives : 16 ;

Hémocultures non mentionnées ou non faites : 18.

3° FORME TYPHIQUE :

Nombre d'observations : 8 ;

Hémocultures positives : 6 ;

Hémocultures négatives : 1 ;

Hémocultures non mentionnées ou non faites : 1.

(1) Les références de ces observations sont pour la plupart indiquées dans les thèses que nous citons dans notre bibliographie.

(Restent 9 observations trop atypiques pour pouvoir entrer dans le cadre de ces trois formes.)

Ainsi, l'hémoculture est globalement défailante dans 25 % des cas, les pourcentages pour chaque forme étant :

Forme pseudo-palustre : 30,2 % des cas (1) ;

Forme purpurique : 20,6 % des cas ;

Forme typhique : 14,3 % des cas.

Ce pourcentage est même majoré en ce qui concerne les formes purpuriques si l'on n'envisage que celles qui restèrent cliniquement pures (23 %). L'hémoculture laisse donc le clinicien dans l'incertitude pour un nombre non négligeable de cas.

Quant à l'examen direct, il a été pratiqué trop rarement et trop accidentellement mentionné pour que l'on puisse se risquer à une statistique. Mais ce qui est certain, c'est que ses défaillances ne sont pas parallèles à celles de l'hémoculture, et c'est en cela que réside tout son intérêt.

Et c'est précisément pour mettre ce dernier point en lumière que nous avons reproduit plus haut 6 observations (observation personnelle, observations I, II, III, IV, V) de méningococcémies à purpura cliniquement pures ; pour chacune, furent pratiqués à la fois un examen direct qui fut toujours positif, et une

(1) Chiffre élevé mais qu'explique en partie le fait que la prise de sang n'a pas toujours été pratiquée en période fébrile.

hémoculture. Or, pour trois d'entre elles, c'est-à-dire dans la moitié des cas, l'ensemencement du sang fut négatif. C'est son examen direct, seul(1), par conséquent, qui, du vivant du malade, permet de reconnaître l'origine de l'affection.

Il existe donc des formes de méningococcémie rares en vérité, remarquables par ce fait que l'examen direct y représente un moyen de diagnostic bactériologique incomparablement plus fidèle que l'hémoculture. Pour peu nombreux que soient ces cas, ils n'en restent pas moins, croyons-nous, très intéressants à étudier, tant au point de vue pratique, lors de l'établissement d'un diagnostic, que du point de vue pathogénique, étant donné le caractère apparemment paradoxal de la divergence entre un examen direct positif et une hémoculture négative.

Il semble, qu'à l'exception de ceux que nous avons cités, les auteurs n'aient pas donné à la technique des frottis de sang prélevé en peau saine, la place qu'elle mérite, limitant l'utilisation de l'examen direct au cas où la scarification pouvait être faite sur une lésion purpurique. On restreignait ainsi les possibilités de la méthode, alors que la scarification en peau saine est toujours possible et a vraisemblablement, du moins dans certaines formes de méningococcémie, peut-être la même valeur diagnostique, voire même un intérêt plus grand que la scarification des lésions purpuriques, qui d'ailleurs, peuvent manquer. Nous allons

(1) Dans l'observation V le diagnostic fut également fourni par l'examen direct de la sérosité des phlyctènes purpuriques.

voir, en effet, dans l'étude histologique qui va suivre, que la localisation du méningocoque sur les vaisseaux paraît précéder l'apparition de la lésion cliniquement décelable.

CHAPITRE III

ETUDE HISTOPATHOLOGIQUE DES LÉSIONS PURPURIQUES SUSCEPTIBLES D'ÊTRE OBSER- VÉES AU COURS DES MENINGOCOCCÉMIES

Il est remarquable de noter que les nombreux travaux des auteurs français et anglais sur la question du purpura dans les méningococcémies se sont accompagnés rarement d'études microscopiques. Il n'est guère en France que Renault et Cain, d'une part, et Dopter d'autre part, qui s'y intéressèrent. Les altérations histologiques de la peau dans ces formes nous sont plutôt connues par les travaux d'Umber, Gruber, Benda, Babès, Pick, Franckel, Muir, Thomsen et Wulff, qui insistèrent sur leurs caractères.

A. — Etude analytique

Nous présenterons tout d'abord une étude analytique des constatations faites par certains de ces auteurs et par nous-même, sous la direction de M. le Professeur Sohier, dans les coupes histologiques des lésions.

Nous indiquerons tout d'abord les altérations des parois vasculaires, les modifications intra-vasculaires,

puis l'aspect du tissu conjonctif, en particulier autour des vaisseaux, l'altération des glandes annexes, celle de l'épiderme, enfin la topographie des méningococques lorsqu'ils sont décelés dans les préparations.

1° ALTÉRATIONS DES PAROIS VASCULAIRES

Franckel indique que les artérioles présentent une tunique moyenne massivement infiltrée de nodosités constituées presque uniquement de polynucléaires. Cette infiltration atteint la totalité de la tunique artérielle. Elle serait pour cet auteur, un bon élément de diagnostic entre les lésions dues au méningocoque et celles qu'on rencontre dans le typhus exanthématique. Dans cette affection, en effet, l'infiltration, plus discrète, est uniquement constituée de lymphocytes.

Renault et Cain constatent que les artérioles d'assez fort calibre, comme les plus petits vaisseaux, peuvent être atteints. Leur paroi est hypertrophiée par la multiplication de ses éléments. Il existe une infiltration importante par les polynucléaires et les lymphocytes.

Dopter attire l'attention sur l'existence d'une nécrose possible de la paroi vasculaire. Cette dernière prédomine surtout au niveau de la tunique moyenne dont Sharpe a constaté la destruction fibrillaire complète. La paroi est parfois le siège d'une infiltration leucocytaire sans extravasation sanguine (Franckel).

Nous avons nous-même constaté que l'endothélium est turgescent et desquamé. Il y a peu de nécrose véritable. Seules les cellules endothéliales paraissent atteintes alors que le reste du vaisseau semble intact;

ce n'est, en effet, que très rarement que l'on constate l'infiltration des parois par des polynucléaires (deux vaisseaux seulement dans une préparation).

2° CONTENU DES VAISSEAUX

a) *Les éléments figurés.*

Babès, dont les examens microscopiques ont été faits sur des lésions purpuriques apparues au cours de méningococcies qui s'étaient surtout manifestées sous forme d'atteinte méningée, n'a pas décrit de lésions de la paroi vasculaire elle-même. Il note simplement une dilatation capillaire et la présence à l'intérieur, de cellules endothéliales et de polynucléaires avec grains pigmentaires. Pas de germes.

Benda a fait des examens à l'occasion de 3 cas de méningococcie avec atteinte pétéchiale diffuse. Il constate que la lumière des vaisseaux ne contient que fort peu d'éléments, consistant surtout en cellules endothéliales peu modifiées. Il ne constate pas de nécrose dans ces éléments, ce qui serait, à son avis, un élément de diagnostic avec les altérations existant au cours du typhus exanthématique.

Thomsen et Wulff décrivent un entassement de cellules dans les vaisseaux les plus déliés du tissu cellulaire sous-cutané et du derme. La thrombose ne survient que secondairement à l'hémorragie, et par altération des parois. Les caillots formés se nécrosent.

Des cellules endothéliales volumineuses font saillie

dans la lumière mais, malgré cette altération, il n'y a pas de thrombose (Renault et Cain).

Pour Dopter, la lumière du vaisseau est souvent obturée par un thrombus hyalin (Sharpe). Au-dessus et au-dessous de cette lésion, les parois artérielles sont seulement infiltrées d'hématies et de polynucléaires. Cet auteur rappelle, en outre, que Franckel signale que l'artériole primitivement atteinte siège parfois dans le tissu cellulaire sous-cutané. Ces oblitérations vasculaires expliquent la production de foyers nécrotiques qui commandent la formation d'escarres.

Nous avons, pour notre compte, constaté sur les coupes, des cellules pédiculées, turgescents, en voie de chute ; des cellules endothéliales desquamées : les unes ayant encore leur morphologie primitive, d'autres, avec un gros noyau rond nucléolé, semblables à celles qu'il était possible de constater sur les frottis de sang.

b) *Germes.*

Quant aux germes, Muir les trouve à l'état libre pour la plupart, groupés en amas obstruant les conduits, ou en traînées le long de leurs parois, contre la face interne de l'endothélium. Ils sont surtout abondants, ajoutent Renault et Cain, dans les capillaires qui avoisinent les glandes sudoripares et dans les artérioles profondes.

Thomsen et Wulff, eux, en voient dans les cellules endothéliales de la paroi vasculaire et dans des cellules libres, qui, précisent-ils, ne sont pas comme le

pensent Benda et Pick, des leucocytes, mais des cellules endothéliales desquamées.

Dans nos coupes, les méningocoques ne sont pratiquement jamais libres, mais soit dans des cellules endothéliales qu'ils emplissent, celles-ci étant encore contre la paroi, ou bien desquamées, soit dans des flocons de fibrine, soit très rarement dans des polynucléaires. Certains petits capillaires de la région moyenne et profonde sont complètement obstrués par des cellules bourrées de méningocoques. On trouve parfois dans un vaisseau une seule cellule endothéliale bourrée de méningocoques et aucun par ailleurs. (Voir plus haut pl. hors-texte fig. 2.)

2° LÉSIONS PÉRIVASCULAIRES

a) *Eléments figurés.*

Renault et Cain les ont bien étudiés : ils signalent qu'il existe un manchon cellulaire de péri-capillarite constitué par des éléments diapédétiques et par des cellules fixes du conjonctif enflammé. Cette péri-capillarite intense contraste avec l'intégrité du reste du derme. Il existe des foyers inflammatoires autour des glandes sudoripares.

Muir trouve peu de réactions inflammatoires autour des vaisseaux, peu de leucocytes extravasés également, mais de nombreuses hémorragies associées à la présence de méningocoques et causées par eux.

Ces hémorragies sont également signalées par Thomsen et Wulff; les hématies, disent-ils, passent

par les brèches créées par les altérations des parois et la desquamation des cellules endothéliales.

Babès signale qu'il existe dans le tissu périvasculaire des cellules fixes tuméfiées et des mastzellen.

Dopter, enfin, note dans la zone périvasculaire une agglomération plus ou moins dense de polynucléaires et de lymphocytes. Ces foyers sont entourés d'une zone d'infiltration hémorragique composée d'hématies extravasées. Cette infiltration peut fuser vers l'épiderme et le tissu cellulaire sous-cutané. On peut n'observer parfois que l'infiltration hématique sans nodules inflammatoires. De même les foyers inflammatoires peuvent se montrer à l'état atténué : infiltration leucocytaire des parois artérielles et des tissus voisins, sans extravasation sanguine.

Nous avons, pour notre compte, trouvé surtout des hématies dans les zones périvasculaires. Accessoirement, nous avons pu y voir des cellules du même type que les cellules endothéliales desquamées, des polynucléaires peu nombreux et des cellules du tissu conjonctif périvasculaire, du type macrophagique.

b) *Les germes*

Pour Babès, ils seraient cantonnés au-dessous de la membrane basale. Il voit, en effet, à ce niveau des corpuscules ronds de coloration variable qu'il croit être des méningocoques dégénérés.

Renault et Cain les trouvent surtout dans l'infiltrat péri-capillaire, extra-cellulaires le plus souvent.

Les méningocoques que nous avons décelés dans la zone périvasculaire sont rarement libres, mais ils le

sont plus souvent, toutefois, que ceux qui existent dans la lumière des vaisseaux. Ceux qui sont inclus dans des cellules sont à l'intérieur de polynucléaires ou de macrophages, ce qui est l'exception dans la lumière des vaisseaux.

3° GLANDES ANNEXES

Renault et Caïn ont insisté sur la localisation du processus inflammatoire aux glandes sudoripares. Il existe des foyers inflammatoires périglandulaires, nés de capillaires qui irriguent largement le tissu de ces formations : ils diffusent le long des canaux excréteurs.

Babès a également signalé cette inflammation hémorragique avec œdème autour des glandes et des follicules pileux.

Dans nos coupes les glandes sudoripares sont intactes. Autour d'elles, quelques capillaires sont bourrés de méningocoques. Ils sont souvent beaucoup plus nombreux que dans d'autres zones, mais les lésions ne sont plus exclusivement péri-glandulaires.

4° LÉSIONS DE L'ÉPIDERME

Babès, à l'examen de pétechies apparues au cours d'une méningite cérébro-spinale, constate que des méningocoques venus des espaces lymphatiques ont pénétré dans la couche malpighienne. Ils y siègent à l'intérieur des cellules, près du noyau qu'ils déforment en demi-lune.

Sur les coupes examinées par Renault et Cain, l'épiderme était intact.

Dopter, après avoir analysé les travaux des auteurs allemands, peut écrire que les lésions épidermiques ne se manifestent que s'il y a vésiculation. Le tissu épidermique est alors envahi par de l'œdème, surtout au-dessus de la couche basale. L'infiltration hémato-leucocytaire se développe dans le corps muqueux de Malpighi qui est bientôt le siège d'une dégénérescence vacuolaire. L'infiltration peut s'étendre au stratum granulosum et même jusqu'à la couche cornée. Une nécrose totale de l'épiderme peut être constatée (Gruber).

Enfin, d'après nos préparations, les lésions de l'épiderme nous paraissent être les suivantes : gonflement, puis vacuolisation des cellules de la couche basale et du corps muqueux de Malpighi; surcharge en grains de taille inégale et plus ou moins bien colorés par les colorants basiques.

Il ne semble d'ailleurs pas qu'il s'agisse là de méningocoques, car aucun ne présente nettement sa morphologie; de plus, il n'y a pas de rapport entre ces altérations et les embolies microbiennes ou extravasations sous-jacentes. Enfin, il n'y a pas de continuité entre les zones où siègent les méningocoques et la membrane basale. On est sans doute donc en présence d'un trouble trophique de ces cellules.

En certains points des coupes, il semble qu'il y ait des infiltrats hématiques en nappe intra-épithéliale.

B. — Etude synthétique

Si nous confrontons les résultats ou les interprétations d'examens histologiques faits par les divers auteurs précédemment cités avec les constatations faites par M. le Professeur Sohier et par nous-même dans les coupes prélevées chez le malade dont nous avons rapporté l'observation, nous notons qu'il y a concordance sur de nombreux points. En particulier, les interprétations de Renault et Cain d'une part et de Thomsen et Wulff de l'autre, sont celles qui se rapprochent le plus de celles qui furent faites dans le cas qui nous occupe. Toutes les lésions constatées ont été parfaitement décrites par Dopter dans son travail aujourd'hui classique sur l'infection méningococcique. On note les mêmes modifications de l'endothélium, avec saillie et chute des cellules, mais sans thrombose totale, sauf pour de petits capillaires, la même prédominance de lésions au voisinage des glandes sudoripares près desquelles on trouve des modifications importantes des vaisseaux, une extravasation hématique notable et des diplocoques groupés en amas. La présence d'éléments mononucléés comparables aux cellules décrites dans notre cas est également noté.

Nous retrouvons aussi les petits flocons fibrineux notés par Sharpe, mais sans infiltrat cellulaire cependant; l'extravasation uniquement hématique dans certaines zones signalée par Muir et par Dopter. Notons que cette constatation diffère de celles faites par Babès, Benda et même par Renault et Cain. Ces dif-

férents auteurs signalent en effet la présence d'infiltrats périvasculaires avec mastzellen (Babès), polynucléaires et lymphocytes (Benda), cellules fixes du tissu conjonctif enflammé enfin (Renault et Cain).

Par ailleurs, nous n'avons pas retrouvé la nécrose des parois vasculaires décrite par Sharpe au niveau de la tunique moyenne ni l'infiltrat cellulaire intrapariétal décrit par Franckel.

En ce qui concerne le siège des méningocoques nous remarquons que leur disposition dans les lésions des téguments de notre malade était semblable à celles qu'observèrent Thomsen et Wulff, c'est-à-dire dans les cellules endothéliales encore en place ou desquamées dans la lumière des vaisseaux (et non pas dans des polynucléaires comme l'avait décrit Benda). Des diplocoques en très grand nombre s'y peuvent voir, alors qu'il n'en existe pas (ou fort peu) de libres, du moins dans la lumière des vaisseaux. (Voir plus haut pl. hors-texte fig. 2.)

Une telle constatation s'écarte un peu des observations de Renault et Cain, mais surtout de celles de Babès qui révélait la présence de germes près de la basale et dans l'épiderme.

Ceci nous amène à préciser la nature des altérations épidermiques décelables dans les coupes. Il semble bien, en effet, que Babès ait commis une erreur d'interprétation en considérant comme des germes ces petits grains basophiles rencontrés dans les cellules épithéliales de la basale. Aucun autre auteur n'a signalé la présence de diplocoques dans cet épithé-

lium. Mais par contre, Gruber et Döptér signalent des lésions sur des fragments prélevés au niveau des taches purpuriques avec vésiculation; elles consistent en œdème du corps muqueux, en dégénérescence vacuolaire, en infiltrat hémoleucocytaire allant parfois jusqu'au stratum granulosum. Renault et Cain montrent pour leur compte un épiderme intact.

En fait, il nous semble que ces divergences ne sont qu'apparentes, car la lésion épithéliale paraît bien secondaire aux altérations dermiques et en particulier aux troubles circulatoires. Selon l'âge de la lésion et l'importance de ces altérations, on peut trouver un épithélium intact, légèrement modifié ou profondément remanié. Les lésions constatées dans notre cas, et qui sur un même fragment étaient selon les points considérés, nulles, minimales ou accentuées, en sont, croyons-nous, la preuve. De même, l'état de vacuolisation des cellules épithéliales nous paraît être le premier stade de l'évolution de la lésion vers la vésiculation.

Quant aux grains basophiles rencontrés dans les cellules de la basale, ils ne correspondent pas à des germes, mais à des phénomènes de désintégration cellulaire.

Nous croyons donc que, tenant compte des constatations faites chez notre malade comme de celles antérieurement rassemblées par les différents auteurs qui ont étudié histologiquement des cas semblables, on peut résumer les caractères histopathologiques du purpura méningococcique de la façon suivante :

Lésions vasculaires portant essentiellement sur l'endothélium, desquamation de ses cellules et formation par places de petits thrombi fibrineux ; extravasations sanguines importantes créant des plages hémorragiques du derme au sein desquelles on ne retrouve que quelques éléments leucocytaires, des macrophages et des histiocytes. Localisation des lésions plus spécialement au voisinage des glandes sudoripares.

Présence de nombreux diplocoques dans les vaisseaux, les germes étant presque toujours intra-cellulaires dans des éléments endothéliaux encore en place ou desquamés, parfois inclus dans des flocons fibrineux, exceptionnellement libres.

Identité apparente des cellules du type endothélioïde, remplies de diplocoques, rencontrées dans la lumière des vaisseaux et des éléments du même type retrouvés sur les frottis de sang.

Altérations épithéliales d'intensité très variable, surtout nettes au niveau de la basale avec tendance à la vacuolisation.

Mais deux points surtout paraissent devoir être dégagés : d'une part l'importance de l'*endothéliite* qui paraît dominer tout l'ensemble lésionnel ; d'autre part, la localisation des germes.

Nous pensons, en effet, qu'il convient d'en tenir compte dans l'étude de la pathogénie du purpura et aussi pour tenter d'expliquer les divergences entre l'hémoculture et l'examen direct, deux questions que nous allons pouvoir aborder maintenant.

CHAPITRE IV

ETUDE PATHOGENIQUE

Essai d'interprétation des lésions cutanées et des discordances entre l'examen du sang et l'hémoculture

Il n'est pas sans intérêt, semble-t-il de préciser les raisons pour lesquelles se produit, au cours des méningococcémies, l'extravasation sanguine dont la traduction clinique est le purpura. La genèse de ces lésions permettra peut-être, d'expliquer d'une part, l'évolution particulière de certaines formes de méningococcémies et d'autre part, la négativité paradoxale de l'hémoculture à un moment même où un simple frot-tis de sang permet de déceler des diplocoques à l'exa-men direct.

Avant de proposer une hypothèse à propos de l'apparition des purpuras méningococciques du type de celui qui fut constaté chez notre malade, il nous semble utile de rappeler brièvement les mécanismes ha-bituellement invoqués pour expliquer cette lésion cutanée, quelle que soit son origine. Cette étude suc-

cincte s'inspirera des travaux classiques que nous ne saurions citer ici et, en particulier, de l'exposé récent de Ferrand (1).

On admet aujourd'hui que le mécanisme de l'hémorragie, cause immédiate du purpura, peut relever, soit directement d'altérations vasculaires ou sanguines, soit indirectement de lésions ou de troubles fonctionnels intéressant des organes ou des appareils susceptibles de modifier secondairement le sang ou les vaisseaux.

Ces divers mécanismes peuvent d'ailleurs, être intriqués.

Parmi les premiers figurent :

— des altérations proprement vasculaires, locales, que l'on ait affaire à une hémorragie pure, c'est-à-dire à une extravasation d'hématies à partir de la lumière des vaisseaux dont les parois sont plus ou moins modifiées, soit à une hémorragie coexistant avec des phénomènes inflammatoires réactionnels, l'extravasation étant alors un épiphénomène dû à une exagération de la diapédèse qui accompagne tout processus inflammatoire.

— l'insuffisance des plaquettes qui, diminuées numériquement ou troublées dans leur action, ne remplissent pas leur rôle normal d'arrêt des hémorragies.

— les variations des substances plasmatiques qui, en grande partie sous la dépendance du fonctionne-

(1) On trouvera, dans ce travail, une mise au point de la question et des principales références bibliographiques sur le sujet.

ment hépatique, jouent un rôle dans la coagulation du sang.

Parmi les seconds :

— les altérations médullaires et spléniques : elles entraînent des modifications de comportement des plaquettes sanguines ou du tonus vasculaire;

— les troubles hépatiques ou endocriniens; ils peuvent être à l'origine d'altérations plasmatiques ou conditionner la fragilité capillaire;

— les dysfonctionnements du système nerveux et, en particulier, les troubles sympathiques qui peuvent avoir un retentissement sur les vaisseaux.

Dans le cas qui nous occupe, nous croyons qu'il est logique de faire jouer un rôle aux altérations capillaires dans le déterminisme de l'extravasation sanguine. Sans doute, pourrait-on dire qu'au cours des septicémies méningococciques les multiples localisations des germes et les perturbations qu'elles déterminent peuvent être à l'origine de troubles fonctionnels ou de lésions spléniques, hépatiques, nerveuses, entraînant secondairement des altérations sanguines ou vasculaires. Mais, si de tels mécanismes peuvent être invoqués dans certains purpuras infectieux, ils ne paraissent pas devoir être retenus avec suffisamment d'arguments valables dans les formes de méningococcémies que nous étudions.

Ainsi, s'il est possible de constater dans le purpura gonococcique des altérations inflammatoires aiguës pariétales (Chevallier et Bourgeois); s'il est possible de trouver dans la variole hémorragique des altérations locales, des troubles nets de la crase sanguine

relevant de lésions diverses, hépatiques en particulier (Hayem, Bensaude, P.-E. Weil, Nicolau); si, dans la fièvre typhoïde il est légitime de rattacher les hémorragies à une dyscrasie sanguine (P.-E. Weil, Donini, Audibert et Raybaud); si enfin, dans la diphtérie maligne ou même commune avec purpura (J. Chailier et R. Froment) il peut être observé des formes présentant le grand syndrome hémorragique au complet (Rivet et Lévesque), par contre, dans le purpura observé au cours de méningococcémies analogues à celle que nous avons rapportée, il semble que l'extravasation sanguine relève essentiellement des altérations pariétales et en particulier, de l'endothéliite. Nous ne méconnaissions pas, certes, la part que peut avoir dans la genèse de la lésion purpurique, le dysfonctionnement du système réticulo-endothélial en général, ni même les altérations nerveuses, en particulier neuro-végétatives. On sait, en effet, le rôle que l'on a fait jouer récemment à ces dernières (travaux de Reilly) dans le déterminisme des troubles divers et notamment des hémorragies observées au cours des « syndromes malins » des maladies infectieuses. Or, nous sommes en présence, dans certaines méningococcémies, de formes particulièrement malignes.

Mais nous croyons logique de donner la première place aux altérations de l'endothélium, compte tenu de l'histopathologie sur laquelle nous ne reviendrons pas, et de l'aspect des frottis de sang. C'est ce dernier que nous devons étudier maintenant, du point de vue cytologique et bactériologique pur, afin de comparer les renseignements qu'il fournit à ceux que nous donne l'hémoculture.

Nous croyons, en effet, que les discordances en apparence paradoxales, entre les résultats positifs fournis par l'examen direct des frottis de sang obtenus après scarification en peau saine ou lésée et les résultats négatifs de l'hémoculture tiennent essentiellement à la localisation particulière des germes au cours des « purpuras fulminans » d'origine méningococcique.

Rappelons en effet, pour préciser notre pensée, que les méningocoques se rencontrent presque exclusivement dans les cellules endothéliales en place ou desquamées, plus rarement dans de petits amas de fibrine, exceptionnellement à l'état libre dans le sang.

En outre, il n'est pas sans intérêt d'attirer l'attention sur la remarque que nous avons faite lors de l'étude histologique, à propos de la topographie des germes et de la modalité de leur localisation sur la paroi. Il est possible, ainsi que nous le notions, de constater la présence de méningocoques dans les cellules endothéliales de vaisseaux situés hors des zones où le sang est extravasé — c'est-à-dire hors des zones qui présentent objectivement du purpura — et dont la paroi ne paraît présenter aucune altération. La pénétration du germe dans l'endothélium, ou sa fixation par celui-ci, semble donc le fait initial, l'altération des cellules, puis l'extravasation sanguine étant elles-mêmes secondaires. Ainsi s'explique sans doute que l'on décèle des méningocoques sur des frottis de sang prélevés par scarification en peau saine, puis ultérieurement, et à plus forte raison, à l'examen direct du sang prélevé au niveau des taches purpuriques.

Si donc nous les trouvons sur les frottis de sang, c'est probablement moins parce qu'ils pullulent dans le sang que parce qu'au moment du prélèvement, lors de la scarification de la peau, nous entraînons des cellules endothéliales bourrées de méningocoques ou bien de petits amas de germes inclus dans des blocs fibrineux collés aux parois des capillaires. (Ce sont ces derniers qui donnent l'aspect en traînées ou en amas, aspect noté en particulier par Le Bourdelles sur les frottis qu'il avait examinés). On réalise ainsi, selon l'expression que propose M. Sohier, une « biopsie en miniature » de l'endothélium des capillaires, sur lequel s'est fixé le méningocoque. Il est intéressant de noter d'ailleurs, qu'on a expliqué par un mécanisme analogue la présence de cellules endothéliales, à l'exclusion de germes cependant, dans des frottis de sang effectués chez des sujets atteints d'endocardite lente, au cours de laquelle il existe des lésions capillaires. (Ces dernières ont été étudiées par Merklen et Wolf).

Notons tout particulièrement enfin, que dans nos frottis nous trouvons, à côté de polynucléaires et de métamyélocytes, ces derniers témoins d'une réaction médullaire, un assez grand nombre de cellules endothélioïdes souvent altérées, vacuolaires, et dont certaines, de type macrophagique, contiennent des méningocoques. Coles avait d'ailleurs constaté la présence d'éléments cellulaires analogues.

Ainsi, le mécanisme qui permet d'obtenir des germes sur des frottis de sang peut expliquer, en outre, la négativité de l'hémoculture dans ces formes purpu-

riques où l'endothéliite atteint son maximum, les germes se trouvant exceptionnellement libres dans le sang, mais au contraire presque tous intracellulaires ou phagocytés. Peut-être une leucocyto-culture arriverait-elle à les développer; quant à l'hémoculture, elle n'y parvient pas, en beaucoup de cas.

Et la conséquence de l'hypothèse que nous proposons, est, croyons-nous, qu'il faut opposer le processus qui permet de déceler le méningocoque sur les frottis de sang, au cours de certains purpuras, à celui qui amène à la constatation de germes sur les lames dans d'autres septicémies telles que la peste ou l'infection charbonneuse. Dans ces cas, c'est bien la pululation des bactéries libres dans le sang qui permet de les retrouver sur les frottis à l'examen direct. D'ailleurs, l'hémoculture paraît alors toujours positive.

La pathogénie que nous proposons n'est, par ailleurs, probablement valable que pour certaines formes de méningococcémies (purpura fulminans); celle des formes pseudo-palustres en diffère notablement. Il y a alors, un ou plusieurs foyers épendymo-choroïdiens, spléniques, ou autres, d'où partent des décharges bactériennes qui conditionnent la positivité de l'hémoculture. Nous avons vu, à ce propos, combien il est important de faire la prise de sang en période d'accès pour pouvoir obtenir, dans ces formes, un résultat positif. Cette précaution négligée, est pour beaucoup dans la forte proportion d'ensemencements négatifs que nous avons notée plus haut. Les lésions des vaisseaux périphériques sont, en effet,

minimes au cours des septicémies pseudo-palustres et le purpura ne relève pas exactement de lésions vasculaires à type d'endothéliite. Il serait, semble-t-il, utile de comparer les données de l'histologie et de l'examen direct du sang, dans les différentes formes de méningococcémie, pour vérifier l'hypothèse que nous proposons. Il conviendrait, enfin, de rechercher si la constatation simultanée d'examens directs de sang positifs et d'hémocultures négatives va de pair avec la gravité des formes où on la rencontre : ainsi se dégagerait la particulière gravité de l'endothéliite méningococcique généralisée propre à certaines formes de méningococcémies.

Il ne peut, certes, s'agir dans tout cela que d'hypothèses qu'il conviendrait de vérifier après étude complète de plus nombreuses observations. Leur recherche demanderait un temps assez long, car les cas analogues à celui que nous avons rapporté sont peu fréquents. Ce dernier n'aurait-il servi qu'à orienter les recherches, que son exposé n'aura pas été, croyons-nous, inutile : rappelons, en effet, qu'il y a peu d'années (1937) Dopter écrivait : « Malgré ce que l'on peut être en droit de supposer le problème de la méningite cérébro-spinale n'est pas résolu : il comporte encore tant d'inconnues qu'il est difficile de formuler une opinion définitive ». Or, il est envisagé, parmi les théories proposées, le rôle éventuel de la septicémie. Bien que les faits que nous avons étudiés ne se rapportent qu'indirectement au problème étudié par Dopter, ils méritaient, à notre sens, d'être versés au débat.

CHAPITRE V

VALEUR PRATIQUE DE L'HEMOBACTERIOSCOPIE DIRECTE

Avec l'examen direct du sang sur lames, nous avons à notre disposition une technique simple et rapide. Seule, la lecture des frottis demande un peu d'habitude et beaucoup de patience.

Simple, elle l'est à un degré rarement atteint par les autres méthodes. Une petite scarification en un point quelconque des téguments ou au niveau d'une tache purpurique permet de prélever la gouttelette de sang suffisant à l'étalement sur lame. Il n'est ensuite besoin, après fixation, que d'une coloration par les procédés habituels pour avoir le matériel de recherche nécessaire.

Déceler ensuite le germe au microscope peut évidemment exiger de la patience, mais finalement, les quelques quarts d'heure qui auront été utilisés pour cette recherche représentent un délai bien court à côté de celui qu'exige une hémoculture, par exemple. Et ainsi que nous le verrons, cette rapidité dans la détermination du diagnostic présente au cours des méningococcémies pures suraiguës des avantages indé-

niables, tant au point de vue thérapeutique que prophylactique ou médico-légal.

Quant aux possibilités de son application, nous croyons qu'elles sont assez vastes et que l'examen direct des lésions purpuriques ou de frottis après scarification en peau saine doit être réalisé dans tous les états infectieux dont on soupçonne cliniquement la nature méningococcique, à quelque phase de leur évolution qu'elles se trouvent, mais de toute façon le plus tôt possible.

Mais ces avantages de l'examen direct seraient inutiles si la méthode n'avait en soi une réelle valeur diagnostique. Nous avons, par les faits que nous avons rapportés dans cette étude et par la comparaison que nous avons établie entre elle et l'hémoculture, insisté sur cette valeur, d'autant plus appréciable que la défaillance de l'ensemencement du sang est, dans certaines circonstances, manifeste.

De ces qualités rapidement exposées, possédées par l'examen direct du sang, découlent en pratique des intérêts divers.

Recherche du diagnostic de certaines méningococcémies

Il ne s'agit pas, bien entendu, d'utiliser la méthode lorsque l'infection méningococcique se manifeste précocement par une atteinte méningée ou une localisation classique, articulaire ou oculaire, associée à du purpura. Son intérêt est également modeste dans certaines formes de méningococcémie pure dont l'évolu-

tion est naturellement longue et subaiguë, comme une méningococcie à type pseudo-palustre. (Notons toutefois que dans l'Observation III, qui en était une, le diagnostic ne put être établi que par l'examen direct du sang.) A ces formes, s'applique plutôt l'hémoculture.

Par contre, la méthode acquiert toute sa valeur en présence d'une forme suraiguë à son début, alors qu'aucune tache purpurique n'est encore apparente, dont les autres signes sont par ailleurs absolument banaux et pour lesquels on sait que l'hémoculture est très souvent négative.

En de tels cas, non seulement l'examen direct sera la seule méthode de diagnostic, mais encore il aura le mérite de permettre une thérapeutique d'urgence grâce à laquelle des malades pourront être sauvés.

Intérêt thérapeutique

Il est inutile d'insister sur l'intérêt thérapeutique d'une méthode lorsqu'elle est la seule à permettre un diagnostic.

Ce dernier serait-il incomplet, ne donnerait-il qu'une orientation (et c'est le cas de celui que fournit l'examen direct vis-à-vis de la sérothérapie antiméningococcique) il n'en reste pas moins précieux. Nous n'en voulons pour preuve que la guérison obtenue, dans le cas de l'observation III, à la suite des constatations faites par les auteurs à l'examen direct.

Mais, où cet intérêt devient frappant, c'est lorsque d'un diagnostic dépend l'efficacité d'une thérapeuti-

que qui, par ailleurs, s'avère urgente. Tel est le cas de la sulfamidothérapie dans les méningococcémies suraiguës. Toute la valeur du traitement dépend alors de la précocité de son application. Les heures perdues à attendre le résultat d'une hémoculture dont on craint d'autre part la défaillance, le sont parfois irrémédiablement. Un examen direct du sang sera la méthode qui seule, permettra, s'il est possible, le succès d'une thérapeutique qui par ailleurs, remporte dans d'autres formes de méningococcémies des succès indiscutables.

Intérêt épidémiologique

Nous avons vu que les formes purpuriques des méningococcémies sans localisation sont d'un diagnostic clinique et bactériologique généralement difficile. Or, ces formes se caractérisent en outre, par une faculté de propagation souvent extrêmement impressionnante. Il s'agit alors de bouffées épidémiques courtes mais meurtrières, dont la nature reste cachée tant qu'une hémoculture, faite parfois dans un lointain laboratoire, n'a pas isolé le germe responsable, ou qu'une forme méningée n'est pas apparue.

Dans ces conditions, entre le moment où le premier cas apparaît et celui où son diagnostic étiologique exact peut être établi, il s'écoule un laps de temps plus ou moins long que l'infection ne manque pas d'utiliser pour diffuser à loisir et pour exercer ses ravages.

Il n'est rien de plus démonstratif à cet égard que l'épidémie de méningococcie dont fut victime voici quelques années une école d'enfants de troupe du midi de la France. Cette épidémie, relatée par le Médecin Commandant Tamalet dans la Revue du Service de Santé Militaire, peut être résumée ainsi :

Le 23 janvier 1925, le Directeur du Service de Santé de la ...^e Région apprenait que le 21 janvier, deux élèves de 14 ans avaient été soudainement frappés en pleine santé d'un syndrome infectieux extrêmement grave et qu'ils étaient morts en quelques heures, après avoir présenté une fièvre élevée et quelques vomissements. L'Ecole avait été rapidement licenciée, le 22 janvier, avant toute intervention du Service de Santé militaire. Seules restaient à l'Ecole 200 personnes environ. Un troisième décès s'était produit dans les mêmes conditions que les deux premiers, le 23 janvier. Ce n'est que le 24 janvier qu'un quatrième cas, évoluant cette fois avec un syndrome méningé de la plus haute gravité, avait permis le diagnostic.

Mais les premiers cas avaient été tout d'abord pris pour du typhus exanthématique par les deux médecins civils de la localité qui les observèrent, si bien que l'affolement et l'imagination de la population aidant, l'idée de « peste noire » se propagea et fut colportée dans tout le Midi de la France. Le trouble était tel que le vide se fit autour de l'Ecole et que les deux médecins qui étaient au contact des « pestiférés » perdirent momentanément leur clientèle. « Un vent de défaitisme médical souffla sur la population des environs ».

Il s'agissait en réalité d'une épidémie de méningococcie à forme septicémique prédominante dont plusieurs cas, entre autres les deux premiers, eurent l'évolution foudroyante du purpura fulminans d'Hénocque et dont d'autres évoluèrent avec des signes méningés plus ou moins tardifs. Les formes uniquement méningées furent l'exception. Cette épidémie fit 19 victimes avec 40 % de mortalité. Elle dura 10 jours environ et se termina heureusement aussi brusquement qu'elle avait commencé. Les enfants licenciés prématurément furent toutefois le point de départ de foyers secondaires plus ou moins importants.

En somme, la cause véritable de l'épidémie ne fut décelée que tardivement et par l'apparition d'une méningite cérébro-spinale.

Que les méningococcémies observées aient continué à se montrer sans localisation, le diagnostic fût peut-être encore resté plus longtemps en suspens et les mesures prophylactiques retardées d'autant. Il est certain qu'un diagnostic précoce eût été en ces circonstances de première nécessité, alors que le plus proche laboratoire bactériologique, fort éloigné, ne pouvait procurer qu'au bout de plusieurs jours le résultat d'une hémoculture. Aussi est-il logique de penser qu'en l'occurrence, la connaissance des résultats susceptibles d'être fournis par l'examen direct eût permis aux médecins traitants d'essayer la méthode, de trouver, selon toute probabilité, l'étiologie des accidents qu'ils avaient observés et par suite, de prendre toutes mesures qui eussent évité la diffusion de l'infection et la panique.

Intérêt médico-légal

C'est à la fois à sa rapidité, à sa simplicité et à sa valeur diagnostique dans les méningococcémies, que l'examen direct du sang sur lames doit de présenter, en outre, un intérêt médico-légal important.

Ces méningococcies suraiguës amènent, en effet souvent une mort rapide et le médecin, appelé en hâte, n'arrive au chevet d'un malade trouvé râlant dans sa chambre et dont les premiers malaises ont été sans témoins, que dans les derniers instants de la vie. Il lui est impossible de rien tenter pour éclairer son diagnostic; aucun prélèvement n'est plus possible, soit qu'il n'ait pas sous la main le matériel nécessaire soit que le malade ne soit plus en état de s'y prêter. C'est alors qu'une simple scarification peut être extrêmement utile, car ces morts qui surviennent en général chez des sujets jeunes qui, la veille encore, étaient en pleine santé, sont à juste titre suspectes.

« C'est, disait Kelsh, un événement qui trouble le médecin et quand il s'agit d'un soldat, fait naître dans les familles des suspicions qui dégénèrent parfois en récriminations aussi violentes qu'injustes contre la sollicitude des chefs et la vigilance des médecins ».

Dans le cas où, au contraire, le médecin assiste aux premiers symptômes de l'affection, ce n'est pas vers l'idée d'une maladie infectieuse que son esprit est aiguillé, mais vers celle d'une intoxication ou d'un empoisonnement : le syndrome « sent trop l'intoxication », suivant l'expression de Chauffard, pour que

le diagnostic soit fait. Là encore, alors qu'il croit véritablement inutile de pratiquer une hémoculture, puisque dans sa pensée il ne s'agit pas d'une maladie infectieuse, le praticien pourrait néanmoins, à l'occasion d'un rapide examen direct sur lames (de contrôle en somme) éviter l'erreur qu'il allait commettre et rendre ainsi de longues recherches toxicologiques inutiles.

Si la mort s'est déjà produite, l'examen direct sera encore utile. Il permettra dans certains cas de se dispenser d'une vérification nécropsique et de tout son cortège d'obligations administratives. Si une pareille éventualité n'étant pas envisagée, il est néanmoins utile de connaître la cause exacte du décès, une simple scarification sera acceptée avec moins de difficulté par la famille qu'un prélèvement nécropsique, si minime soit-il.

Dans des cas de cet ordre, l'examen direct pourra aussi dégager, le cas échéant, la responsabilité du médecin qui peut se trouver engagée si, comme le fait pourrait se produire, on met sur le compte d'une thérapeutique l'apparition du syndrome purpurique et l'aggravation rapide de la maladie.

Dans ce même ordre d'idées, l'emploi de la méthode pourra faire éviter l'erreur que relate Debré; des parents ont pu être accusés d'avoir, par leurs mauvais traitements, provoqué la mort inattendue et mystérieuse d'enfants sur le corps desquels des taches purpuriques d'origine méningococcique simulaient des ecchymoses traumatiques; une simple scarification

eût pu rapidement, dans ces cas, faire écarter de regrettables soupçons.

Pour clore ce chapitre, nous désirons signaler enfin la valeur pronostique de l'examen direct; à cet égard, il est possible d'affirmer que chaque fois que cette technique aura mis en évidence le diplocoque de Weichselbaum dans le sang, le pronostic de l'affection devra être très réservé.

Qu'il nous suffise en effet, pour donner une base à cette appréciation, de signaler que sur 13 cas rassemblés par nous, 11 eurent une issue fatale ce qui représente une mortalité de 84 %.

Mais, malgré la valeur péjorative de la constatation directe du germe dans le sang, le médecin devra, à notre sens, se garder de la considérer comme une manifestation terminale. Une telle appréciation serait sans doute légitime au cours d'autres septicémies, car la présence dans le sang du germe visible à l'examen direct y est la preuve d'une véritable pullulation microbienne, que confirme d'ailleurs l'hémoculture. Elle ne l'est plus en matière de méningococcémie. Dans ces affections, la présence du germe directement décelable est, du moins le croyons-nous, la conséquence d'une endothéliite généralisée, souvent objectivée d'ailleurs sous forme d'une éruption purpurique, et non d'une multiplication des agents microbiens dans le milieu circulant. Aussi, la déduction qui s'impose est-elle qu'une thérapeutique vigoureuse doit être tentée. Or, les modalités d'action de la sulfamidothérapie ne sont pas encore complètement définies : certains auteurs pensent que les sulfamides agissent par l'in-

termédiaire du système réticulo-endothélial; mais il n'est pas possible de dire si la fixation précoce des germes sur l'endothélium vasculaire est susceptible de gêner l'action de ces substances. Rien ne s'oppose à ce que ces dernières agissent sur l'endothéliite méningococcique, telle que nous la concevons, à condition, croyons-nous, d'être mises en œuvre très précocement.

C'est, entre autres avantages, parce que l'hémobactérioscopie directe peut permettre, au moins dans certains cas, cette précocité dans la thérapeutique, que nous avons cru utile d'en indiquer l'intérêt.

CONCLUSIONS

I. — L'observation d'un cas de purpura fulminans méningococcique ayant entraîné rapidement la mort et dont le diagnostic ne put être fait, du vivant du malade, que par l'examen d'un frottis de sang effectué, après scarification, en un point du tégument apparemment normal, nous a incité à reprendre l'étude des méthodes de diagnostic des méningococcémies et en particulier à préciser la valeur de « l'hémobactérioscopie directe ».

II. — L'étude clinique des méningococcémies fait ressortir la fréquence des lésions purpuriques, mais également l'apparition, parfois tardive, des altérations cutanées cliniquement décelables, ou de manifestations méningées susceptibles de permettre un diagnostic étiologique.

III. — Les procédés de diagnostic au laboratoire sont essentiellement : l'hémoculture et l'examen direct du sang prélevé au niveau des lésions cutanées ou en peau saine. Les autres méthodes ou bien sont infidèles ou d'application non immédiate comme le séro-diagnostic, ou bien n'ont pas encore fait leurs preuves et ne sont pas utilisées en pratique courante comme la médullo-culture.

IV. — La confrontation des cas publiés de méningococcémies cliniquement pures au cours desquelles ont été utilisés à la fois l'examen direct du sang sur lame et l'hémoculture, et du fait que nous avons observé, met en évidence les défaillances non exceptionnelles de l'hémoculture dans des cas où l'hémo-bactérioscopie directe permet, par contre, un diagnostic rapide.

V. — De l'étude histopathologique il ressort que les altérations de l'endothélium vasculaire sont très fréquentes, du moins dans la forme dite « purpura fulminans », et que les méningocoques siègent essentiellement dans les cellules endothéliales encore en place ou libres, ou dans des amas fibrineux, mais qu'ils sont exceptionnellement libres dans le sang circulant. En outre, les altérations endothéliales et la localisation des méningocoques sur cet endothélium paraissent être les phénomènes lésionnels initiaux et dominants.

VI. — Nous croyons pouvoir admettre que le purpura méningococcique à type purpura fulminans est dû, avant tout, à une « endothéliite » méningococcique. Quant à la discordance, apparemment paradoxale, entre les résultats positifs fournis par l'examen direct et la négativité de l'hémoculture, elle peut s'expliquer, semble-t-il, par le fait que les méningocoques n'existent pratiquement pas à l'état libre dans les vaisseaux.

Le fait de les retrouver sur des frottis de sang effectués après scarification des téguments en peau sai-

ne traduit non la pullulation bactérienne dans le sang circulant, comme dans d'autres septicémies, mais la localisation endothéliale, la scarification paraissant réaliser une « biopsie en miniature » de cet endothélium.

VII. — L'hémobactérioscopie directe après scarification de la peau saine ou des lésions purpuriques, paraît avoir une valeur pratique. Car elle permet, par une méthode relativement simple, un diagnostic rapide, et partant, une thérapeutique précoce dans une affection où l'urgence du traitement s'impose. Elle peut donner aussi de précieuses indications épidémiologiques en vue d'une prophylaxie et semble enfin avoir son utilité en médecine légale.

Vu :

Le Doyen,
JEAN LEPINE.

Vu :

Le Président de la Thèse,
ARLOING.

Vu et permis d'imprimer :

Lyon, le 1^{er} Décembre 1941.

LE RECTEUR, PRÉSIDENT DU CONSEIL DE L'UNIVERSITÉ,
GAU.

BIBLIOGRAPHIE

- ANDREWES. — Un cas de septicémie méningococcique aiguë. *The Lancet*, 28 avril 1906.
- AMEUR (C.). — Contribution à l'étude de la septicémie méningococcique à forme purpurique, avec début abdominal. *Thèse Paris*, 1933.
- ATTAL (A.). — Manifestations cutanées de la méningococcie. *Thèse Paris*, 1931.
- AUDIBERT et RAYBAUT. — L'hémogénie typhique in *Le Sang*, t. V, n° 2, 1931, p. 163.
- AVRILLEAUD (J.). — A propos de 4 observations de méningococcémie chez l'enfant. *Th. Paris*, 1937.
- BABES. — Sur le diagnostic différentiel entre le typhus exanthématique et certaines formes hémorragiques de méningite cérébro-spinale. *Soc. Biol. de Bucarest*, 3 mai 1916, in *C. R. Soc. Biol.*, 21 octobre 1916, p. 857.
- BALLY (J.). — Contribution à l'étude des formes prolongées des infections à méningocoque. *Th. Paris*, 1939.
- BARRAL, COULOMB, COUTON. — Un cas de septicémie paraméningococcique traitée par le sérum anti-paraméningococcique. *Soc. Méd. Hôpitaux*, 14 juin 1912, p. 829.
- BASILIADES (A.). — Contribution à l'étude de la septicémie méningococcique et de son traitement. *Th. Paris*, 1928.

- BENDA. — Mikroskopische Befunde in der Haut bei petechialer méningokokken meningitis. *Berliner klin. Wochensch.* 24 avril 1916, pp. 449-450. Analyse in : *Bull. Institut Pasteur*, t. XIV, 30 octobre 1916, p. 620.
- BERTRAND (J.-H.). — Méningococcémie à forme de fièvre intermittente. *Thèse Paris*, 1924.
- BLANCHIER (D.). — Les formes purpuriques de la méningococcémie. *Thèse Paris*, 1917-1918.
- BLOCH et HÉBERT. — Recherches sur la fièvre typhoïde. Juillet 1915-Janvier 1919. Les bacilles des hémocultures positives. *Annales de l'Institut Pasteur*, 1922, p. 157.
- BOEZ. — La numération des germes du sang dans les septicémies. *Soc. Méd. Hôpitaux*, 1924, XLVIII, p. 722.
- BONNAMOUR. — Le purpura dans la méningite cérébro-spinale. *Lyon Médical*, n° 21, 10 novembre 1920.
- BONNEL et JOLTRAIN. — Méningites cérébro-spinales latentes. *Soc. Méd. Hôpitaux*, 21 janvier 1916, p. 75.
- BOVAIRD (D.). — Méningococcémies sans méningite cérébro-spinale. *Arch. Internat. Médecine*, 1909, vol. III, N° 3, p. 267.
- BOYER (Ch.). — Contribution à l'étude clinique et thérapeutique de la méningite cérébro-spinale et de la méningococcémie d'après une statistique hospitalière de 116 cas. *Thèse Lyon*, 1931-1932.
- BRETTE. — L'infection méningococcique à forme de fièvre intermittente. *Thèse Lyon*, 1918.
- CHALIER (J.) et FROMENT (R.). — A propos d'un syndrome purpurique secondaire à une angine diphtérique commune. *Presse Médicale*, N° 72, 6 septembre 1930, p. 1201.
- CHALIER (J.), GIRAUD (P.), MOREL (M.). — La septicémie à méningocoque B. *Journal de Médecine de Lyon*, n° 166, 5 décembre 1926, p. 563.

- CHAVIALLE (R.). — Contribution à l'étude de la méningococcémie à forme foudroyante. *Thèse Lyon*, 1924-1925.
- CHEVALLIER (P.) et BOURGEOIS (J.). — Les purpuras gonococciques. *Le Sang*, n° 4, 1927.
- COLES (A.) et EDIN (F.). — Cérébro-spinal méningitis. Meningococci found in peripheral blood films. *The Lancet*, 10 avril 1915 (p. 750), 17 avril 1915 (p. 828), 15 mai 1915 (p. 1046).
- DAUGÉ (M.). — Les formes septicémiques de la méningite cérébro-spinale. *Thèse Paris*, 1921.
- DEBRÉ, LAMY, BONNET, BROCA. — Exploration de la moelle osseuse. *Presse Médicale*, n° 92, 14 novembre 1936, p. 1853.
- DEBRÉ, LAMY, SÉE, MALLARMÉ. — La médullo-culture. *Soc. Méd. Hôpitaux*, n° 33, 13 décembre 1935, p. 1723.
- DE LAVERGNE. — Séméiologie des septicémies médicales : signes cliniques des septicémies à méningocoque. *Congrès français de médecine*, XIX^e Session, Paris, 1927, p. 173.
- DONINI (C.). — Dell'emogenia nella febbre tifoide. *Minerva Médica*, 22^e année, t. II, n° 30, 28 juillet 1931, p. 112.
- DOPTER. — L'infection méningococcique. Baillière, 1921.
— La pathogénie de la méningite cérébro-spinale. *Paris Médical*, 1937, p. 469.
- ETTLINGER. — Etude sur le passage des microbes pathogènes dans le sang. *Thèse Paris*, 1892-1893.
- FAVET (G.). — La septicémie méningococcique du cobaye. *Thèse Lyon*, 1935-1936.
- FERRAND (M.). — Le purpura in : *Nouvelle pratique dermatologique* (Darier, Sabouraud, etc.). Masson, 1936, t. V, p. 445.
- FONTANEL (P.). — Purpura fulminans, méningococcémie, lésions hémorragiques des capsules surrénales. *Lyon Médical*, 1924, p. 200.

- FONTANEL (P.) et LE BOURDELLES (B.). — Contribution à l'étude du diagnostic bactériologique de la méningococcie. Présence de méningocoques à l'examen direct du sang sur lames. *C. R. Soc. Biologie*, t. XC, p. 766.
- FRANCKEL (E.). — Ueber metastatische Dermatosen bei akuten bakteriellen. *Erkrankungen Zeits., für Hyg.*, 1914, LXXVI.
- GALLOIS. — De la mort subite ou rapide dans les méningococcémies. *Thèse Lyon*, 1935-1936.
- GASTINEL et REILLY. — Séméiologie générale de l'état septicémique. *Congrès français de médecine*, XIX^e session, Paris 1927, pp. 1 à 106.
- GHON. — *Deutsche méd. Wochenschrift*, 12 oct. 1917.
- GIRAUD (P.). — La septicémie à méningocoque B. *Thèse Lyon*, 1925-1926.
- HAYEM. — Du purpura. *Presse Médicale*, 1895, p. 233.
- HISSARD (R.). — La méningococcémie à forme pseudopalustre. *Thèse Paris*, 1920.
- JACQUET (A.). — La méningococcémie à forme pseudopalustre. *Thèse Paris*, 1922.
- LE BOURDELLES (B.). — De la fréquence de la méningococcie à forme purpurique. *Presse Médicale*, n° 40, 20 mai 1925, p. 660.
- LEMIERRE. — L'ensemencement du sang pendant la vie. *Thèse Paris*, 1903-1904.
- LEMIERRE et LANTUÉJOL. — Parotide, orchio-épididymite, thyroïdite au cours d'une septicémie méningococcique à forme de fièvre intermittente. Réaction méningée discrète. Diagnostic par réaction agglutinante. *Soc. Méd. Hôpitaux*, 23 mai 1919, p. 515.
- LE SOURD et PAGNIEZ. — Article « Purpura » in : *Nouveau traité de médecine* : Roger, Vidal, Teissier, fascicule 9, 1927.
- LOISELEUR. — Les infections sanguines. *Thèse Paris*, 1906.

- MAHIEU (C.). — Contribution à l'étude des méningococcémies. *Thèse Paris*, 1928.
- MALAFOSSE (G.). — Méningites cérébro-spinales aiguës à début foudroyant. *Thèse Lyon*, 1920-1921.
- MAROTTE. — Méningococcémie et purpura. *Soc. méd. Hôpitaux*, 11 avril 1924, p. 594.
- MERKLEN. — Endocardites secondaires des cardiaques avec purpura. *Presse Médicale*, 1^{er} juin 1929, n° 44, p. 727.
- MERKLEN et WOLF. — Participation des endothéliites artério-capillaires au syndrome de l'endocardite maligne lente. *Presse Médicale*, 25 janvier 1928, n° 7, p. 97.
- MOUROUVIN (J.). — Contribution à l'étude du purpura méningococcique chez l'adulte. *Thèse Paris*, 1920-1921.
- MUIR. — Présence de méningocoques dans les taches purpuriques. *Presse Médicale*, n° 18, 14 février 1920, p. 132.
- NETTER (A.). — Septicémie méningococcique sans méningite. Efficacité du sérum antiméningococcique B. *Bulletin Acad. Médecine*, t. LXII, 27 juillet 1909, p. 106.
- NETTER et DEBRÉ. — La méningite cérébro-spinale. *Mas-son* 1911.
- NETTER et SALANIER. — Présence de méningocoques dans les éléments purpuriques de l'infection méningococcique. *C. R. Société Biologie*, LXXIX, 22 juillet 1916, p. 670.
- NETTER, SALANIER et Mme WOLFROM. — Nouveau cas de purpura suraigu sans méningite cérébro-spinale. Nature méningococcique reconnue du vivant du malade par l'examen microscopique. *C. R. Société Biologie*, LXXIX, 18 novembre 1916, p. 973.

- NETTER et SALANIER, Mlle BLANCHIER. — Deux nouveaux cas de méningococcie avec constatation de méningocoques dans les éléments purpuriques. *C. R. Société Biologie*, LXXX, 30 juin 1917, p. 619.
- NICOLAU. — Le syndrome purpurique dans les varioles hémorragiques. *Journal de physiol. et pathol.*, n° 2, 1928, p. 256.
- OLIVE (B.). — Contribution à l'étude de la méningococcémie. *Thèse Toulouse*, 1918-1919.
- PICK. — *Deutsche med. Woch.*, 17 août 1916.
- PISSAVY, RICHET fils, PIGNOT. — Typhose méningococcique. *Soc. méd. Hôpitaux*, 15 décembre 1911, p. 576.
- PITOU (J.). — Les éruptions dans la méningococcémie. *Thèse Paris*, 1929.
- PORTRET (S.). — Les méningococcémies. *Thèse Paris*, 1912.
- PYBUS. — Un cas foudroyant de septicémie méningococcique. *The Lancet*, 26 mai 1917, p. 803.
- RENAULT (J.) et CAIN (A.). — Preuve histologique et bactériologique de l'origine septicémique du purpura de la méningite cérébro-spinale. *Annales de Médecine VII*, n° 2, février 1920.
- RIVET. — Le purpura dans la méningite cérébro-spinale. *Thèse Lyon*, 1919-1920.
- SABRAZÈS. — Les microbes du sang. *Traité du Sang*, t. I.
- SHAEFFER (H.). — Méningococcémie à type pseudo-palustre. *Presse Médicale*, n° 28, 5 avril 1930, p. 475.
- SHARPE. — Méningite cérébro-spinale avec manifestations purpuriques. Présence de diplocoques dans la peau. *Presse Médicale*, n° 8, 5 février 1917, p. 79.
- SYMNER. — Purpura fulminans. *British Med. Journal*, déc. 1917, p. 789.

- TADEUSZ ZALESKI. — Un cas de septicémie méningococcique foudroyante, sans méningite. *Bull. Inst. Pasteur*, 1923, p. 725.
- THOMSEN et WULFF. — Septicémie méningococcique. Cultures prélevées des pétéchies. Causes pathogéniques des taches. Type de méningocoque. *C. R. Soc. Biologie*, 15 avril 1920, t. LXXXIII, p. 701.
- UMBER. — *Méizinische Klinick*, 14 février 1915.
- VAUCHER et WORINGER. — Septicémies, septico-pyohémies, bactériémies. Doin, 1924.
- VIGNOT (M.). — Contribution à l'étude des méningococcémies à forme de fièvre intermittente. *Thèse Paris*, 1925.
- WEILL (Ed.) et CHALIER (J.). — Purpura provoqué par hypertension veineuse. *Lyon Médical*, 1911, p. 936.

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION	11
OBSERVATION	15
CHAPITRE PREMIER. — Les septicémies méningococci- ques. — Leur symptomatologie. — Les difficultés de leur diagnostic clinique. — Les différentes méthodes de diagnostic bactériologique proposées .	29
CHAPITRE II. — Valeur diagnostique comparée de l'hémoculture et de l'examen direct du sang au cours des méningococcémies	53
CHAPITRE III. — Etude histopathologique des lé- sions purpuriques susceptibles d'être observées au cours des méningococcémies	61
CHAPITRE IV. — Etude pathogénique	73
CHAPITRE V. — Valeur pratique de l'hémobacté- rioscopie directe	81
CONCLUSIONS	91
BIBLIOGRAPHIE.	95

IMPRIMERIE
BOSC FRÈRES, M. & L. RIOU
42, QUAI GAILLETON, 42
LYON



